Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-139-[redacted] 5[redacted]/M/O/USA	呼吸困難 呼吸器、胸郭および縦隔障害	30OCT20[redacted] 25JAN20[redacted]	296	88D	NOT RELATED Grade 1	N DOSE DELAYED	
CA209025-17-[redacted] 5[redacted]/M/C/USA	中枢神経系転移 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	30JUN20[redacted]	144 25FEB20[redacted]*		NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERING/RESOLVING
CA209025-17-[redacted] 6[redacted]/F/C/USA	大腸炎 胃腸障害	30SEP20[redacted] 07OCT20[redacted]	218	8D	RELATED Grade 2	N DOSE DELAYED	
	大腸炎 胃腸障害	07OCT20[redacted] 30OCT20[redacted]	225	24D	RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	
	大腸炎 胃腸障害	30OCT20[redacted] 07NOV20[redacted]	248	9D	RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
CA209025-17-[redacted] 6[redacted]/F/C/USA	頭痛 神経系障害	07JAN20[redacted]	602 29JAN20[redacted]		NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	
	精神状態変化 精神障害	07JAN20[redacted]	602		NOT RELATED Grade 4	Y DOSE DELAYED	RECOVERING/RESOLVING

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-17-[redacted] 4[redacted]/M/C/USA	胆汁うっ滞性黄疸 肝胆道系障害	30AUG20[redacted] 12SEP20[redacted]	30 26SEP20[redacted]	14D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
	血中ビリルビン増加 臨床検査	29AUG20[redacted] 25SEP20[redacted]	29	28D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	
CA209025-17-[redacted] 7[redacted]/M/C/USA	蜂巣炎 感染症および寄生虫症	09APR20[redacted]	512		NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERING/RESOLVING
	肺臓炎 呼吸器、胸郭および縦隔障害	08APR20[redacted]	511		RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 臨床検査	03APR20[redacted] 07APR20[redacted]	141	5D	NOT RELATED Grade 3	N DOSE DELAYED	
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 臨床検査	03APR20[redacted] 17APR20[redacted]	141	15D	NOT RELATED Grade 3	N DOSE DELAYED	
CA209025-18-[redacted] 6[redacted]/M/O/USA	心房細動 心臓障害	08JAN20[redacted] 09JAN20[redacted]	519	48.0H	NOT RELATED Grade 1	Y DOSE DELAYED	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-185-[redacted] 5[redacted]/F/C/USA	四肢痛 筋骨格系および結合組織障害	05MAY20[redacted] 06MAY20[redacted]	492 19MAY20[redacted]	48.0H	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
	多発ニューロパチー 神経系障害	25FEB20[redacted] 07APR20[redacted]	423	42D	RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
CA209025-20-[redacted] 6[redacted]/M/C/USA	肺臓炎 呼吸器、胸郭および縦隔障害	23APR20[redacted] 25MAY20[redacted]	57	33D	RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
CA209025-20-[redacted] 8[redacted]/F/C/USA	肺炎 感染症および寄生虫症	05JUL20[redacted] 08JUL20[redacted]	137	4D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
CA209025-20-[redacted] 4[redacted]/M/C/USA	肺臓炎 呼吸器、胸郭および縦隔障害	09SEP20[redacted] 21OCT20[redacted]	351 16DEC20[redacted]	43D	RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
CA209025-21-[redacted] 6[redacted]/F/C/USA	下痢 胃腸障害	06FEB20[redacted] 06FEB20[redacted]	8 03APR20[redacted]	24.0H	NOT RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
CA209025-21-[redacted] 6[redacted]/M/C/USA	急性腎不全 腎および尿路障害	05JUL20[redacted] 07JUL20[redacted]	115 30OCT20[redacted]	3D	RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-21-[redacted] 6[redacted]/M/C/USA	呼吸困難 呼吸器、胸郭および縦隔障害	28MAY20[redacted] 13JUN20[redacted]	13 27JUN20[redacted]	17D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
	高カルシウム血症 代謝および栄養障害	28MAY20[redacted] 31MAY20[redacted]	13	3D	NOT RELATED Grade 4	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
	血中クレアチニン増加 臨床検査	28MAY20[redacted] 13JUN20[redacted]	13	16D	NOT RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
CA209025-21-[redacted] 5[redacted]/F/C/USA	視力低下 眼障害	24OCT20[redacted] 30OCT20[redacted]	120 24OCT20[redacted]	7D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
CA209025-21-[redacted] 7[redacted]/F/C/USA	苔癬様角化症 皮膚および皮下組織障害	18SEP20[redacted] 20NOV20[redacted]	281 30APR20[redacted] *	64D	RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
CA209025-22-[redacted] 6[redacted]/F/C/USA	下痢 胃腸障害	07APR20[redacted] 11MAY20[redacted]	475	35D	RELATED Grade 1	Y DOSE DELAYED	
	疲労 一般・全身障害および投与部位の状態	07APR20[redacted] 11MAY20[redacted]	475	35D	RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-22-[redacted] 4[redacted]/M/C/USA	肺炎 感染症および寄生虫症	23DEC20[redacted]	41 06JAN20[redacted] *		RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
	咳嗽 呼吸器、胸郭および縦隔障害	23DEC20[redacted]	41		RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
	呼吸困難 呼吸器、胸郭および縦隔障害	23DEC20[redacted]	41		RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
CA209025-23-[redacted] 6[redacted]/F/C/USA	低酸素症 呼吸器、胸郭および縦隔障害	15APR20[redacted] 29APR20[redacted]	61 21JAN20[redacted] *	15D	RELATED Grade 2	N DOSE DELAYED	
CA209025-23-[redacted] 6[redacted]/F/C/USA	脊髄圧迫 神経系障害	16APR20[redacted] 25APR20[redacted]	128 28OCT20[redacted]	10D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
CA209025-23-[redacted] 6[redacted]/F/C/USA	起坐呼吸 呼吸器、胸郭および縦隔障害	29DEC20[redacted] 29JAN20[redacted]	124 29JAN20[redacted] *	32D	RELATED Grade 2	N DOSE DELAYED	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-23-[redacted]	肺臓炎	29DEC20[redacted]	124	4D	RELATED	N	
6[redacted]/F/C/USA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	01JAN20[redacted]			Grade 2	DOSE DELAYED	
	労作性呼吸困難	29DEC20[redacted]	124	32D	RELATED	N	
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	29JAN20[redacted]			Grade 3	DOSE DELAYED	
	喘鳴	29DEC20[redacted]	124	32D	RELATED	N	
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	29JAN20[redacted]			Grade 2	DOSE DELAYED	
CA209025-23-[redacted]	小腸閉塞	26SEP20[redacted]	233	9D	NOT RELATED	Y	RECOVERED/RESOLVED
7[redacted]/M/C/USA	胃腸障害	04OCT20[redacted]	06NOV20[redacted]		Grade 3	DOSE DELAYED	
CA209025-23-[redacted]	脳血管発作	06JUL20[redacted]	248	30D	NOT RELATED	Y	RECOVERED/RESOLVED
4[redacted]/M/C/USA	神経系障害	05AUG20[redacted]	01OCT20[redacted]		Grade 4	DOSE DELAYED	
CA209025-23-[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19MAR20[redacted]	128	15D	NOT RELATED	N	
6[redacted]/M/C/USA	臨床検査	02APR20[redacted]	20AUG20[redacted]		Grade 2	DOSE DELAYED	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-23-[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19MAR20[redacted]	128	15D	NOT RELATED	N	
6[redacted]/M/C/USA	臨床検査	02APR20[redacted]			Grade 2	DOSE DELAYED	
	血中アルカリホスファターゼ増加	19MAR20[redacted]	128	15D	NOT RELATED	N	
	臨床検査	02APR20[redacted]			Grade 2	DOSE DELAYED	
CA209025-25-[redacted]	疲労	10SEP20[redacted]	198	30D	RELATED	Y	
6[redacted]/M/C/USA	一般・全身障害および投与部位の状態	09OCT20[redacted]	07OCT20[redacted]		Grade 3	DOSE DELAYED	
	筋力低下	01SEP20[redacted]			NOT RELATED	N	
	筋骨格系および結合組織障害				Grade 2	DOSE DELAYED	
	食欲減退	23SEP20[redacted]	211		NOT RELATED	Y	
	代謝および栄養障害				Grade 3	DOSE DELAYED	
	体重減少	23SEP20[redacted]	211	29D	NOT RELATED	Y	
	臨床検査	21OCT20[redacted]			Grade 2	DOSE DELAYED	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-25-[redacted] 5[redacted]/F/C/USA	気管支閉塞 呼吸器、胸郭および縦隔障害	15MAR20[redacted] 23MAR20[redacted]	4 01APR20[redacted]	9D	NOT RELATED Grade 4	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
CA209025-25-[redacted] 5[redacted]/M/C/USA	四肢痛 筋骨格系および結合組織障害	24FEB20[redacted] 28FEB20[redacted]	99 22APR20[redacted]	5D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
CA209025-26-[redacted] 5[redacted]/M/C/USA	高血糖 代謝および栄養障害	08SEP20[redacted] 11SEP20[redacted]	428	4D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	
CA209025-26-[redacted] 5[redacted]/M/C/USA	高血糖 代謝および栄養障害	17APR20[redacted] 01MAY20[redacted]	255 20JUN20[redacted]	15D	RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	
CA209025-26-[redacted] 5[redacted]/M/C/USA	糖尿病性胃不全麻痺 胃腸障害	13JAN20[redacted] 14JAN20[redacted]	26 19SEP20[redacted]	48.0H	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
	貧血 血液およびリンパ系障害	21AUG20[redacted]	246		RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	
	血中クレアチニン増加 臨床検査	15JAN20[redacted] 16JAN20[redacted]	28	28.3H	NOT RELATED Grade 2	N DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-27-[redacted] 6[redacted]/M/C/USA	活動状態低下 一般・全身障害および投与部位の状態	25MAR20[redacted]	155 15MAY20[redacted]		NOT RELATED Grade 2	N DOSE DELAYED	
	細気管支炎 感染症および寄生虫症	06MAY20[redacted] 13MAY20[redacted]	197	8D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
CA209025-29-[redacted] 6[redacted]/M/C/USA	甲状腺機能亢進症 内分泌障害	03FEB20[redacted] 17FEB20[redacted]	29	15D	RELATED Grade 2	N DOSE DELAYED	
	副腎機能不全 内分泌障害	12JUN20[redacted]	158		RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
CA209025-29-[redacted] 6[redacted]/M/C/USA	軟部組織感染 感染症および寄生虫症	15DEC20[redacted] 25DEC20[redacted]	125 23SEP20[redacted]*	11D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
	軟部組織感染 感染症および寄生虫症	02MAY20[redacted] 09MAY20[redacted]	263	8D	NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
CA209025-29-[redacted] 5[redacted]/M/C/USA	副腎機能不全 内分泌障害	29MAY20[redacted]	192		RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
CA209025-29-[redacted] 7[redacted]/M/C/USA	頭蓋内出血 神経系障害	19JUL20[redacted] 21JUL20[redacted]	209 27OCT20[redacted]	3D	NOT RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-30-[redacted] 6[redacted]/F/C/USA	筋力低下 筋骨格系および結合組織障害	16SEP20[redacted]	20 30OCT20[redacted]		RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	
CA209025-41-[redacted] 7[redacted]/M/C/USA	ブドウ球菌性菌血症 感染症および寄生虫症	20DEC20[redacted]	169 15FEB20[redacted]*		NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	UNKNOWN
	脊柱後弯症 筋骨格系および結合組織障害	23OCT20[redacted]	111		NOT RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	
	胸水 呼吸器、胸郭および縦隔障害	18JAN20[redacted]	198		NOT RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	脱水 代謝および栄養障害	19DEC20[redacted] 14JAN20[redacted]	168	27D	NOT RELATED Grade 1	N DOSE DELAYED	
CA209025-42-[redacted] 5[redacted]/M/C/USA	副腎機能不全 内分泌障害	23AUG20[redacted] 12SEP20[redacted]	22 08OCT20[redacted]	21D	RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
CA209025-42-[redacted] 5[redacted]/M/C/USA	発疹 皮膚および皮下組織障害	15DEC20[redacted] 06JAN20[redacted]	45 28APR20[redacted]*	23D	RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-43-[redacted] 5[redacted]/F/C/USA	血中ビリルビン増加 臨床検査	13SEP20[redacted] 09OCT20[redacted]	46 27SEP20[redacted]	27D	RELATED Grade 2	N DOSE DELAYED	
CA209025-44-[redacted] 5[redacted]/M/C/USA	上腹部痛 胃腸障害	05AUG20[redacted] 12AUG20[redacted]	341	8D	NOT RELATED Grade 1	N DOSE DELAYED	
	インフルエンザ様疾患 一般・全身障害および投与部位の状態	23NOV20[redacted] 02DEC20[redacted]	86	10D	NOT RELATED Grade 1	N DOSE DELAYED	
	インフルエンザ 感染症および寄生虫症	04APR20[redacted] 15APR20[redacted]	218	12D	NOT RELATED Grade 1	N DOSE DELAYED	
	インフルエンザ 感染症および寄生虫症	01DEC20[redacted] 08DEC20[redacted]	459	8D	NOT RELATED Grade 1	N DOSE DELAYED	
	喀血 呼吸器、胸郭および縦隔障害	29NOV20[redacted] 01DEC20[redacted]	92	2D	NOT RELATED Grade 2	Y DOSE DELAYED	RECOVERED/RESOLVED
CA209025-44-[redacted] 5[redacted]/F/C/USA	関節痛 筋骨格系および結合組織障害	08APR20[redacted]	484		NOT RELATED Grade 2	N DOSE DELAYED	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-45-[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19AUG20[redacted]	154	4D	RELATED	N	
4[redacted]/M/C/USA	臨床検査	22AUG20[redacted]	03SEP20[redacted]		Grade 3	DOSE DELAYED	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23AUG20[redacted]	158	3D	RELATED	N	
	臨床検査	25AUG20[redacted]			Grade 2	DOSE DELAYED	
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19AUG20[redacted]	154	4D	RELATED	N	
	臨床検査	22AUG20[redacted]			Grade 3	DOSE DELAYED	
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23AUG20[redacted]	158	3D	RELATED	N	
	臨床検査	25AUG20[redacted]			Grade 2	DOSE DELAYED	
CA209025-49-[redacted]	下痢	21JUL20[redacted]	316	23D	RELATED	N	
7[redacted]/M/C/USA	胃腸障害	12AUG20[redacted]	09SEP20[redacted]		Grade 2	DOSE DELAYED	
	便秘	13NOV20[redacted]	66	13D	RELATED	Y	
	胃腸障害	25NOV20[redacted]			Grade 1	DOSE DELAYED	
	便秘	19NOV20[redacted]	72	7D	NOT RELATED	Y	
	胃腸障害	25NOV20[redacted]			Grade 1	DOSE DELAYED	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Listing of Adverse Events Leading to Dose Delayed All Treated Subjects (Trial No: ONO-4538-03/CA209025)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID Age/Gender/Race/Country	Preferred Term System Organ Class	Onset Date Resolution Date	Start Relative Day Discont. Date	Duration of Event	Relationship CTC	Treatment Required Action	Outcome
CA209025-49-[redacted] 3[redacted]/F/C/USA	貧血 血液およびリンパ系障害	12AUG20[redacted] 29AUG20[redacted]	71 04SEP20[redacted]	18D	RELATED Grade 3	Y DOSE DELAYED	
CA209025-9-[redacted] 7[redacted]/M/C/USA	心房細動 心臓障害	04MAR20[redacted] 26MAR20[redacted]	505	23D	NOT RELATED Grade 2	N DOSE DELAYED	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
MedDRA v18.0J
CTC Version 4.0

"Discont. Date"において，"Onset Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

表 2.7.4.7-21　留意すべき有害事象の定義

解析対象集団：CA209010試験_補遺，CA209025試験

カテゴリー		サブカテゴリー		PT名	
ENDOCRINE ADVERSE EVENT	内分泌障害	ADRENAL DISORDER	副腎障害	ADRENAL INSUFFICIENCY	副腎機能不全
				ADRENAL SUPPRESSION	副腎抑制
				BLOOD CORTICOTROPHIN DECREASED	血中コルチコトロピン減少
				BLOOD CORTICOTROPHIN INCREASED	血中コルチコトロピン増加
				HYPOTHALAMIC PITUITARY ADRENAL AXIS SUPPRESSION	視床下部－下垂体－副腎系抑制
				SECONDARY ADRENOCORTICAL INSUFFICIENCY	続発性副腎皮質機能不全
		DIABETES	糖尿病	DIABETES MELLITUS	糖尿病
				DIABETIC KETOACIDOSIS	糖尿病性ケトアシドーシス
				FULMINANT TYPE 1 DIABETES MELLITUS	劇症１型糖尿病
				LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS	成人潜在性自己免疫性糖尿病
				TYPE 1 DIABETES MELLITUS	１型糖尿病
		PITUITARY DISORDER	下垂体障害	HYPOPHYSITIS	下垂体炎
		THYROID DISORDER	甲状腺障害	AUTOIMMUNE THYROIDITIS	自己免疫性甲状腺炎
				BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE DECREASED	血中甲状腺刺激ホルモン減少
				BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE INCREASED	血中甲状腺刺激ホルモン増加
				HYPERTHYROIDISM	甲状腺機能亢進症
				HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症
				PRIMARY HYPERTHYROIDISM	原発性甲状腺機能亢進症
				PRIMARY HYPOTHYROIDISM	原発性甲状腺機能低下症
				THYROID FUNCTION TEST ABNORMAL	甲状腺機能検査異常
				THYROID HORMONES DECREASED	甲状腺ホルモン減少
				THYROID HORMONES INCREASED	甲状腺ホルモン増加

MedDRA ver 18.0J

表 2.7.4.7-21　留意すべき有害事象の定義（続き 1）

解析対象集団：CA209010試験_補遺，CA209025試験

カテゴリー		サブカテゴリー		PT名	
				THYROIDITIS	甲状腺炎
				THYROIDITIS ACUTE	急性甲状腺炎
				THYROXINE DECREASED	サイロキシン減少
				THYROXINE FREE DECREASED	遊離サイロキシン減少
				THYROXINE FREE INCREASED	遊離サイロキシン増加
				THYROXINE INCREASED	サイロキシン増加
				TRI-IODOTHYRONINE UPTAKE INCREASED	トリヨードチロニン摂取増加
GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT	胃腸毒性			AUTOIMMUNE COLITIS	自己免疫性大腸炎
				COLITIS	大腸炎
				COLITIS ULCERATIVE	潰瘍性大腸炎
				DIARRHOEA	下痢
				ENTERITIS	小腸炎
				ENTEROCOLITIS	腸炎
				FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	排便回数増加
				GASTROINTESTINAL PERFORATION	消化管穿孔
HEPATIC ADVERSE EVENT	肝毒性			ACUTE HEPATIC FAILURE	急性肝不全
				ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
				ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
				AUTOIMMUNE HEPATITIS	自己免疫性肝炎
				BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	抱合ビリルビン増加
				BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加
				BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加

MedDRA ver 18.0J

表 2.7.4.7-21　留意すべき有害事象の定義（続き 2）

解析対象集団：CA209010試験_補遺，CA209025試験

カテゴリー		サブカテゴリー		PT名	
				DRUG-INDUCED LIVER INJURY	薬物性肝障害
				GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加
				HEPATIC ENZYME INCREASED	肝酵素上昇
				HEPATIC FAILURE	肝不全
				HEPATITIS	肝炎
				HEPATITIS ACUTE	急性肝炎
				HEPATOTOXICITY	肝毒性
				HYPERBILIRUBINAEMIA	高ビリルビン血症
				LIVER DISORDER	肝障害
				LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	肝機能検査異常
				LIVER INJURY	肝損傷
				TRANSAMINASES INCREASED	トランスアミナーゼ上昇
PULMONARY ADVERSE EVENT	肺毒性			ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	急性呼吸窮迫症候群
				ACUTE RESPIRATORY FAILURE	急性呼吸不全
				INTERSTITIAL LUNG DISEASE	間質性肺疾患
				LUNG INFILTRATION	肺浸潤
				PNEUMONITIS	肺臓炎
RENAL ADVERSE EVENT	腎毒性			ACUTE KIDNEY INJURY	急性腎不全
				BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加
				BLOOD UREA INCREASED	血中尿素増加
				CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED	腎クレアチニン・クリアランス減少
				HYPERCREATININAEMIA	高クレアチニン血症

MedDRA ver 18.0J

表 2.7.4.7-21　留意すべき有害事象の定義（続き 3）

解析対象集団：CA209010試験_補遺，CA209025試験

カテゴリー		サブカテゴリー		PT名	
				NEPHRITIS	腎炎
				NEPHRITIS ALLERGIC	アレルギー性腎炎
				NEPHRITIS AUTOIMMUNE	自己免疫性腎炎
				RENAL FAILURE	腎不全
				RENAL TUBULAR NECROSIS	腎尿細管壊死
				TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS	尿細管間質性腎炎
				URINE OUTPUT DECREASED	尿量減少
SKIN ADVERSE EVENT	皮膚毒性			AUTOIMMUNE DERMATITIS	自己免疫性皮膚炎
				BLISTER	水疱
				DERMATITIS	皮膚炎
				DERMATITIS EXFOLIATIVE	剥脱性皮膚炎
				DRUG ERUPTION	薬疹
				ECZEMA	湿疹
				ERYTHEMA	紅斑
				ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑
				EXFOLIATIVE RASH	剥脱性発疹
				PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群
				PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応
				PRURITUS	そう痒症
				PRURITUS ALLERGIC	アレルギー性そう痒症
				PRURITUS GENERALISED	全身性そう痒症
				PSORIASIS	乾癬

MedDRA ver 18.0J

表 2.7.4.7-21　留意すべき有害事象の定義（続き 4）

解析対象集団：CA209010試験_補遺，CA209025試験

カテゴリー		サブカテゴリー		PT名	
				RASH	発疹
				RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性皮疹
				RASH GENERALISED	全身性皮疹
				RASH MACULAR	斑状皮疹
				RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹
				RASH PAPULAR	丘疹性皮疹
				RASH PRURITIC	そう痒性皮疹
				SKIN EXFOLIATION	皮膚剥脱
				SKIN HYPOPIGMENTATION	皮膚色素減少
				SKIN IRRITATION	皮膚刺激
				STEVENS-JOHNSON SYNDROME	スティーブンス・ジョンソン症候群
				TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS	中毒性表皮壊死融解症
				URTICARIA	蕁麻疹
				VITILIGO	尋常性白斑
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION	過敏症／注入反応			ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応
				ANAPHYLACTIC SHOCK	アナフィラキシーショック
				BRONCHOSPASM	気管支痙攣
				HYPERSENSITIVITY	過敏症
				INFUSION RELATED REACTION	注入に伴う反応

MedDRA ver 18.0J

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.4-1］

表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

Tumor type: Renal Cell Carcinoma (RCC)
Treatment Group: TRT C N=18

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	TOTAL
Alkaline Phosphatase (ALP) (U/L)	GRADE 0	13 (72.2)	1 (5.6)	0	0	0	0	14 (77.8)
	GRADE 1	1 (5.6)	2 (11.1)	0	0	0	0	3 (16.7)
	GRADE 2	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Alanine Aminotransferase (ALT) (U/L)	GRADE 0	12 (66.7)	4 (22.2)	0	0	0	0	16 (88.9)
	GRADE 1	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	2 (11.1)
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Toxicity Scale: CTC version 3.0

表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 1）

Tumor type: Renal Cell Carcinoma (RCC)
Treatment Group: TRT C N=18

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	TOTAL
Aspartate Aminotransferase (AST) (U/L)	GRADE 0	13 (72.2)	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	17 (94.4)
	GRADE 1	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.6)
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Creatinine (umol/L)	GRADE 0	11 (61.1)	5 (27.8)	0	0	0	0	16 (88.9)
	GRADE 1	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	2 (11.1)
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Toxicity Scale: CTC version 3.0

表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 2）

Tumor type: Renal Cell Carcinoma (RCC)
Treatment Group: TRT C N=18

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	TOTAL
Hemoglobin (g/L)	GRADE 0	6 (33.3)	3 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	10 (55.6)
	GRADE 1	0	5 (27.8)	0	0	0	0	5 (27.8)
	GRADE 2	0	0	3 (16.7)	0	0	0	3 (16.7)
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocytes (absolute) (x10*9 c/L)	GRADE 0	3 (16.7)	6 (33.3)	0	0	0	0	9 (50.0)
	GRADE 1	1 (5.6)	5 (27.8)	2 (11.1)	0	0	0	8 (44.4)
	GRADE 2	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Toxicity Scale: CTC version 3.0

表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 3）

Tumor type: Renal Cell Carcinoma (RCC)
Treatment Group: TRT C N=18

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	TOTAL
Neutrophils (absolute) (x10*9 c/L)	GRADE 0	16 (88.9)	2 (11.1)	0	0	0	0	18 (100.0)
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Platelet Count (x10*9 c/L)	GRADE 0	15 (83.3)	2 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	18 (100.0)
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Toxicity Scale: CTC version 3.0

表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 4）

Tumor type: Renal Cell Carcinoma (RCC)
Treatment Group: TRT C N=18

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	TOTAL
Bilirubin, Total (umol/L)	GRADE 0	18 (100.0)	0	0	0	0	0	18 (100.0)
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Leukocytes (x10*9 c/L)	GRADE 0	17 (94.4)	0	1 (5.6)	0	0	0	18 (100.0)
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Toxicity Scale: CTC version 3.0

表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 5）

Tumor type: Renal Cell Carcinoma (RCC)
Treatment Group: TRT E N=16

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	TOTAL
Alkaline Phosphatase (ALP) (U/L)	GRADE 0	11 (68.8)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	15 (93.8)
	GRADE 1	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Alanine Aminotransferase (ALT) (U/L)	GRADE 0	10 (62.5)	1 (6.3)	3 (18.8)	1 (6.3)	0	0	15 (93.8)
	GRADE 1	0	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Toxicity Scale: CTC version 3.0

表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 6）

Tumor type: Renal Cell Carcinoma (RCC)
Treatment Group: TRT E N=16

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	TOTAL
Aspartate Aminotransferase (AST) (U/L)	GRADE 0	8 (50.0)	5 (31.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0	16 (100.0)
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Creatinine (umol/L)	GRADE 0	5 (31.3)	6 (37.5)	0	0	0	0	11 (68.8)
	GRADE 1	0	5 (31.3)	0	0	0	0	5 (31.3)
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Toxicity Scale: CTC version 3.0

表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 7）

Tumor type: Renal Cell Carcinoma (RCC)
Treatment Group: TRT E N=16

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	TOTAL
Hemoglobin (g/L)	GRADE 0	1 (6.3)	5 (31.3)	0	0	0	0	6 (37.5)
	GRADE 1	0	6 (37.5)	1 (6.3)	0	0	0	7 (43.8)
	GRADE 2	0	0	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0	3 (18.8)
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocytes (absolute) (x10^9 c/L)	GRADE 0	1 (6.3)	8 (50.0)	0	1 (6.3)	0	0	10 (62.5)
	GRADE 1	0	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0	4 (25.0)
	GRADE 2	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	2 (12.5)
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Toxicity Scale: CTC version 3.0

表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 8）

Tumor type: Renal Cell Carcinoma (RCC)
Treatment Group: TRT E N=16

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	TOTAL
Neutrophils (absolute) (x10*9 c/L)	GRADE 0	12 (75.0)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	16 (100.0)
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Platelet Count (x10*9 c/L)	GRADE 0	15 (93.8)	0	1 (6.3)	0	0	0	16 (100.0)
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Toxicity Scale: CTC version 3.0

表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 9）

Tumor type: Renal Cell Carcinoma (RCC)
Treatment Group: TRT E N=16

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	TOTAL
Bilirubin, Total (umol/L)	GRADE 0	15 (93.8)	0	1 (6.3)	0	0	0	16 (100.0)
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Leukocytes (x10*9 c/L)	GRADE 0	12 (75.0)	3 (18.8)	0	1 (6.3)	0	0	16 (100.0)
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Toxicity Scale: CTC version 3.0

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.7.1 D］

表 2.7.4.7-23　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

Treatment Group: NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
Hemoglobin (a)	GRADE 0	9 (47.4)	9 (47.4)	1 (5.3)	0	N.A.	0	19
	GRADE 1	0	17 (53.1)	14 (43.8)	1 (3.1)	N.A.	0	32
	GRADE 2	0	0	5 (62.5)	3 (37.5)	N.A.	0	8
	GRADE 3	0	0	0	0	N.A.	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
Platelet Count	GRADE 0	45 (77.6)	13 (22.4)	0	0	0	0	58
	GRADE 1	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Leukocytes	GRADE 0	56 (94.9)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0	0	59
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Absolute Neutrophil Count	GRADE 0	56 (94.9)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0	0	59
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
(a) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.

表 2.7.4.7-23　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 1）

Treatment Group: NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
Alkaline Phosphatase (ALP)	GRADE 0	34 (77.3)	7 (15.9)	3 (6.8)	0	0	0	44
	GRADE 1	0	6 (75.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	8
	GRADE 2	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	0	0	0	5
	GRADE 3	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
Aspartate Aminotransferase (AST)	GRADE 0	40 (78.4)	9 (17.6)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	51
	GRADE 1	0	5 (71.4)	0	2 (28.6)	0	0	7
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
Alanine Aminotransferase (ALT)	GRADE 0	47 (85.5)	7 (12.7)	0	1 (1.8)	0	0	55
	GRADE 1	0	3 (75.0)	0	1 (25.0)	0	0	4
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
(a) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.

表 2.7.4.7-23　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 2）

Treatment Group: NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
Bilirubin, Total	GRADE 0	54 (93.1)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	58
	GRADE 1	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Creatinine	GRADE 0	15 (68.2)	7 (31.8)	0	0	0	0	22
	GRADE 1	4 (11.8)	23 (67.6)	7 (20.6)	0	0	0	34
	GRADE 2	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0	0	3
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
(a) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.

表 2.7.4.7-23　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 3）

Treatment Group: NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
Hemoglobin (a)	GRADE 0	9 (50.0)	7 (38.9)	2 (11.1)	0	N.A.	0	18
	GRADE 1	0	17 (60.7)	9 (32.1)	2 (7.1)	N.A.	0	28
	GRADE 2	0	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	N.A.	0	8
	GRADE 3	0	0	0	0	N.A.	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
Platelet Count	GRADE 0	35 (67.3)	17 (32.7)	0	0	0	0	52
	GRADE 1	0	2 (100.0)	0	0	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Leukocytes	GRADE 0	40 (76.9)	10 (19.2)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	52
	GRADE 1	0	2 (100.0)	0	0	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Absolute Neutrophil Count	GRADE 0	52 (96.3)	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	54
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
(a) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.

表 2.7.4.7-23　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 4）

Treatment Group: NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 94

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
Alkaline Phosphatase (ALP)	GRADE 0	31 (70.5)	10 (22.7)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	44
	GRADE 1	0	6 (85.7)	0	1 (14.3)	0	0	7
	GRADE 2	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Aspartate Aminotransferase (AST)	GRADE 0	36 (76.6)	9 (19.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	47
	GRADE 1	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	0	0	0	7
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Alanine Aminotransferase (ALT)	GRADE 0	45 (88.2)	5 (9.8)	0	0	1 (2.0)	0	51
	GRADE 1	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
(a) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.

表 2.7.4.7-23　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 5）

Treatment Group: NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
Bilirubin, Total	GRADE 0	48 (90.6)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	53
	GRADE 1	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Creatinine	GRADE 0	16 (57.1)	12 (42.9)	0	0	0	0	28
	GRADE 1	2 (9.1)	15 (68.2)	5 (22.7)	0	0	0	22
	GRADE 2	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	4
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
(a) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.

表 2.7.4.7-23　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 6）

Treatment Group: NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
Hemoglobin (a)	GRADE 0	10 (52.6)	7 (36.8)	2 (10.5)	0	N.A.	0	19
	GRADE 1	2 (9.1)	17 (77.3)	2 (9.1)	1 (4.5)	N.A.	0	22
	GRADE 2	0	2 (18.2)	7 (63.6)	2 (18.2)	N.A.	0	11
	GRADE 3	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	N.A.	0	2
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
Platelet Count	GRADE 0	40 (76.9)	11 (21.2)	1 (1.9)	0	0	0	52
	GRADE 1	0	2 (100.0)	0	0	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Leukocytes	GRADE 0	45 (88.2)	5 (9.8)	0	1 (2.0)	0	0	51
	GRADE 1	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	2
	GRADE 2	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Absolute Neutrophil Count	GRADE 0	49 (92.5)	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0	0	53
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
(a) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.

表 2.7.4.7-23　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 7）

Treatment Group: NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
Alkaline Phosphatase (ALP)	GRADE 0	25 (59.5)	16 (38.1)	0	1 (2.4)	0	0	42
	GRADE 1	0	7 (70.0)	3 (30.0)	0	0	0	10
	GRADE 2	0	0	2 (100.0)	0	0	0	2
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Aspartate Aminotransferase (AST)	GRADE 0	30 (65.2)	14 (30.4)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	46
	GRADE 1	2 (25.0)	5 (62.5)	1 (12.5)	0	0	0	8
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Alanine Aminotransferase (ALT)	GRADE 0	34 (69.4)	13 (26.5)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	49
	GRADE 1	0	4 (80.0)	0	1 (20.0)	0	0	5
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
(a) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.

表 2.7.4.7-23　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 8）

Treatment Group: NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
Bilirubin, Total	GRADE 0	47 (88.7)	3 (5.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	53
	GRADE 1	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
Creatinine	GRADE 0	16 (51.6)	14 (45.2)	1 (3.2)	0	0	0	31
	GRADE 1	3 (14.3)	11 (52.4)	7 (33.3)	0	0	0	21
	GRADE 2	0	0	2 (100.0)	0	0	0	2
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
(a) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum 01）Table S.7.2-SI］

表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

Treatment Group: NIVOLUMAB N = 406

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	59 (43.7)	60 (44.4)	9 (6.7)	1 (0.7)	N.A.	6 (4.4)	135
	GRADE 1	8 (3.7)	132 (61.7)	51 (23.8)	20 (9.3)	N.A.	3 (1.4)	214
	GRADE 2	0	12 (21.4)	30 (53.6)	12 (21.4)	N.A.	2 (3.6)	56
	GRADE 3	0	0	1 (100.0)	0	N.A.	0	1
	GRADE 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
PLATELET COUNT	GRADE 0	328 (85.9)	37 (9.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	15 (3.9)	382
	GRADE 1	9 (37.5)	15 (62.5)	0	0	0	0	24
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LEUKOCYTES	GRADE 0	325 (87.4)	32 (8.6)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	11 (3.0)	372
	GRADE 1	17 (53.1)	12 (37.5)	2 (6.3)	0	0	1 (3.1)	32
	GRADE 2	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	103 (48.6)	82 (38.7)	17 (8.0)	4 (1.9)	1 (0.5)	5 (2.4)	212
	GRADE 1	1 (0.7)	86 (58.5)	39 (26.5)	11 (7.5)	0	10 (6.8)	147
	GRADE 2	1 (2.7)	7 (18.9)	20 (54.1)	7 (18.9)	2 (5.4)	0	37
	GRADE 3	0	0	3 (33.3)	6 (66.7)	0	0	9
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 1）

Treatment Group: NIVOLUMAB N = 406

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT DRV.	GRADE 0	339 (89.9)	21 (5.6)	4 (1.1)	0	0	13 (3.4)	377
	GRADE 1	18 (72.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	0	0	1 (4.0)	25
	GRADE 2	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	0	3
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	210 (65.2)	94 (29.2)	13 (4.0)	3 (0.9)	0	2 (0.6)	322
	GRADE 1	6 (8.6)	48 (68.6)	11 (15.7)	2 (2.9)	0	3 (4.3)	70
	GRADE 2	0	1 (8.3)	6 (50.0)	4 (33.3)	0	1 (8.3)	12
	GRADE 3	0	0	0	2 (100.0)	0	0	2
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	239 (63.9)	107 (28.6)	11 (2.9)	9 (2.4)	2 (0.5)	6 (1.6)	374
	GRADE 1	5 (16.1)	24 (77.4)	2 (6.5)	0	0	0	31
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	294 (76.8)	63 (16.4)	10 (2.6)	10 (2.6)	1 (0.3)	5 (1.3)	383
	GRADE 1	4 (17.4)	16 (69.6)	1 (4.3)	2 (8.7)	0	0	23
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 2）

Treatment Group: NIVOLUMAB N = 406

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	357 (89.9)	27 (6.8)	6 (1.5)	2 (0.5)	0	5 (1.3)	397
	GRADE 1	1 (14.3)	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0	0	7
	GRADE 2	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
CREATININE	GRADE 0	113 (47.3)	103 (43.1)	14 (5.9)	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (2.5)	239
	GRADE 1	9 (5.7)	98 (62.4)	43 (27.4)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	157
	GRADE 2	0	1 (10.0)	9 (90.0)	0	0	0	10
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERCALCEMIA	GRADE 0	263 (69.0)	50 (13.1)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	61 (16.0)	381
	GRADE 1	5 (23.8)	5 (23.8)	2 (9.5)	4 (19.0)	1 (4.8)	4 (19.0)	21
	GRADE 2	0	0	0	0	1 (100.0)	0	1
	GRADE 3	1 (50.0)	0	0	0	0	1 (50.0)	2
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
HYPOCALCEMIA	GRADE 0	250 (64.8)	59 (15.3)	12 (3.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	62 (16.1)	386
	GRADE 1	5 (31.3)	6 (37.5)	3 (18.8)	0	0	2 (12.5)	16
	GRADE 2	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (66.7)	3
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 3）

Treatment Group: NIVOLUMAB N = 406

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HYPERKALEMIA	GRADE 0	219 (59.3)	72 (19.5)	18 (4.9)	8 (2.2)	3 (0.8)	49 (13.3)	369
	GRADE 1	5 (16.1)	18 (58.1)	3 (9.7)	2 (6.5)	0	3 (9.7)	31
	GRADE 2	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	1 (20.0)	5
	GRADE 3	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOKALEMIA	GRADE 0	332 (82.8)	13 (3.2)	0	4 (1.0)	0	52 (13.0)	401
	GRADE 1	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	4
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERMAGNESEMIA	GRADE 0	177 (45.9)	6 (1.6)	0	3 (0.8)	0	200 (51.8)	386
	GRADE 1	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0	0	4 (50.0)	8
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	6 (50.0)	0	0	0	0	6 (50.0)	12
HYPOMAGNESEMIA	GRADE 0	150 (41.1)	26 (7.1)	0	1 (0.3)	0	188 (51.5)	365
	GRADE 1	3 (11.1)	9 (33.3)	0	0	0	15 (55.6)	27
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	1 (50.0)	0	0	0	0	1 (50.0)	2
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	5 (41.7)	1 (8.3)	0	0	0	6 (50.0)	12

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 4）

Treatment Group: NIVOLUMAB N = 406

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HYPERNATREMIA	GRADE 0	326 (81.3)	22 (5.5)	1 (0.2)	0	0	52 (13.0)	401
	GRADE 1	3 (75.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	4
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
HYPONATREMIA	GRADE 0	216 (59.0)	88 (24.0)	0	18 (4.9)	1 (0.3)	43 (11.7)	366
	GRADE 1	5 (13.9)	16 (44.4)	0	7 (19.4)	0	8 (22.2)	36
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	3
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 5）

Treatment Group: EVEROLIMUS N = 397

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	25 (16.3)	91 (59.5)	24 (15.7)	10 (6.5)	N.A.	3 (2.0)	153
	GRADE 1	1 (0.5)	71 (36.2)	89 (45.4)	27 (13.8)	N.A.	8 (4.1)	196
	GRADE 2	0	1 (2.1)	20 (42.6)	23 (48.9)	N.A.	3 (6.4)	47
	GRADE 3	0	0	0	1 (100.0)	N.A.	0	1
	GRADE 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
PLATELET COUNT	GRADE 0	256 (69.4)	88 (23.8)	5 (1.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	17 (4.6)	369
	GRADE 1	6 (21.4)	13 (46.4)	4 (14.3)	4 (14.3)	0	1 (3.6)	28
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LEUKOCYTES	GRADE 0	260 (70.5)	76 (20.6)	17 (4.6)	0	0	16 (4.3)	369
	GRADE 1	7 (28.0)	13 (52.0)	4 (16.0)	0	0	1 (4.0)	25
	GRADE 2	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	3
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	73 (36.5)	79 (39.5)	32 (16.0)	7 (3.5)	1 (0.5)	8 (4.0)	200
	GRADE 1	7 (4.9)	69 (47.9)	45 (31.3)	17 (11.8)	4 (2.8)	2 (1.4)	144
	GRADE 2	0	3 (7.5)	16 (40.0)	12 (30.0)	0	9 (22.5)	40
	GRADE 3	0	1 (8.3)	2 (16.7)	7 (58.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	12
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 6）

Treatment Group: EVEROLIMUS N = 397

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT DRV.	GRADE 0	310 (81.4)	42 (11.0)	9 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	18 (4.7)	381
	GRADE 1	6 (42.9)	4 (28.6)	2 (14.3)	1 (7.1)	0	1 (7.1)	14
	GRADE 2	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	212 (63.3)	101 (30.1)	8 (2.4)	0	0	14 (4.2)	335
	GRADE 1	7 (13.7)	32 (62.7)	7 (13.7)	2 (3.9)	0	3 (5.9)	51
	GRADE 2	0	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	8
	GRADE 3	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	2 (100.0)	2
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	206 (55.7)	134 (36.2)	5 (1.4)	5 (1.4)	0	20 (5.4)	370
	GRADE 1	9 (34.6)	13 (50.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	2 (7.7)	26
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	251 (65.5)	105 (27.4)	5 (1.3)	2 (0.5)	0	20 (5.2)	383
	GRADE 1	2 (14.3)	8 (57.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	0	1 (7.1)	14
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 7）

Treatment Group: EVEROLIMUS N = 397

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	357 (91.3)	8 (2.0)	3 (0.8)	2 (0.5)	0	21 (5.4)	391
	GRADE 1	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	0	6
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
CREATININE	GRADE 0	97 (45.5)	88 (41.3)	14 (6.6)	2 (0.9)	1 (0.5)	11 (5.2)	213
	GRADE 1	8 (4.6)	94 (54.3)	62 (35.8)	2 (1.2)	0	7 (4.0)	173
	GRADE 2	0	0	10 (90.9)	1 (9.1)	0	0	11
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERCALCEMIA	GRADE 0	275 (74.9)	14 (3.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	74 (20.2)	367
	GRADE 1	12 (48.0)	8 (32.0)	0	0	0	5 (20.0)	25
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	1 (100.0)	0	1
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	3 (100.0)	3
HYPOCALCEMIA	GRADE 0	221 (59.6)	63 (17.0)	9 (2.4)	2 (0.5)	0	76 (20.5)	371
	GRADE 1	3 (14.3)	10 (47.6)	5 (23.8)	0	0	3 (14.3)	21
	GRADE 2	0	0	0	2 (100.0)	0	0	2
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	3 (100.0)	3

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 8）

Treatment Group: EVEROLIMUS N = 397

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HYPERKALEMIA	GRADE 0	245 (67.5)	46 (12.7)	9 (2.5)	5 (1.4)	0	58 (16.0)	363
	GRADE 1	9 (33.3)	9 (33.3)	3 (11.1)	1 (3.7)	0	5 (18.5)	27
	GRADE 2	3 (50.0)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	6
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
HYPOKALEMIA	GRADE 0	299 (76.3)	28 (7.1)	0	1 (0.3)	0	64 (16.3)	392
	GRADE 1	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	0	4
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
HYPERMAGNESEMIA	GRADE 0	154 (42.0)	7 (1.9)	0	0	0	206 (56.1)	367
	GRADE 1	1 (11.1)	0	0	0	0	8 (88.9)	9
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	9 (42.9)	3 (14.3)	0	0	0	9 (42.9)	21
HYPOMAGNESEMIA	GRADE 0	128 (37.1)	20 (5.8)	2 (0.6)	0	0	195 (56.5)	345
	GRADE 1	6 (20.7)	6 (20.7)	0	0	0	17 (58.6)	29
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
	NOT REPORTED	9 (42.9)	3 (14.3)	0	0	0	9 (42.9)	21

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 9）

Treatment Group: EVEROLIMUS N = 397

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HYPERNATREMIA	GRADE 0	313 (80.1)	12 (3.1)	1 (0.3)	0	0	65 (16.6)	391
	GRADE 1	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	0	0	5
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
HYPONATREMIA	GRADE 0	218 (60.9)	64 (17.9)	0	13 (3.6)	1 (0.3)	62 (17.3)	358
	GRADE 1	9 (26.5)	15 (44.1)	0	7 (20.6)	0	3 (8.8)	34
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	0	4
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.7.3-SI］

表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

Treatment Group: NIVOLUMAB N = 37

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	7 (53.8)	3 (23.1)	2 (15.4)	0	N.A.	1 (7.7)	13
	GRADE 1	0	11 (50.0)	6 (27.3)	4 (18.2)	N.A.	1 (4.5)	22
	GRADE 2	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	N.A.	0	2
	GRADE 3	0	0	0	0	N.A.	0	0
	GRADE 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
PLATELET COUNT	GRADE 0	23 (71.9)	6 (18.8)	0	1 (3.1)	0	2 (6.3)	32
	GRADE 1	0	5 (100.0)	0	0	0	0	5
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LEUKOCYTES	GRADE 0	25 (75.8)	5 (15.2)	1 (3.0)	0	0	2 (6.1)	33
	GRADE 1	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0	4
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	4 (21.1)	11 (57.9)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	19
	GRADE 1	0	6 (33.3)	10 (55.6)	1 (5.6)	0	1 (5.6)	18
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A.: not applicable.

表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 1）

Treatment Group: NIVOLUMAB N = 37

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT DRV.	GRADE 0	23 (74.2)	5 (16.1)	2 (6.5)	0	0	1 (3.2)	31
	GRADE 1	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	6
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	14 (48.3)	13 (44.8)	2 (6.9)	0	0	0	29
	GRADE 1	1 (14.3)	5 (71.4)	0	1 (14.3)	0	0	7
	GRADE 2	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	19 (61.3)	9 (29.0)	3 (9.7)	0	0	0	31
	GRADE 1	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	6
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	19 (63.3)	9 (30.0)	2 (6.7)	0	0	0	30
	GRADE 1	2 (28.6)	4 (57.1)	0	1 (14.3)	0	0	7
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A.: not applicable.

表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 2）

Treatment Group: NIVOLUMAB N = 37

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	31 (86.1)	4 (11.1)	1 (2.8)	0	0	0	36
	GRADE 1	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
CREATININE	GRADE 0	11 (47.8)	9 (39.1)	2 (8.7)	0	0	1 (4.3)	23
	GRADE 1	0	7 (53.8)	6 (46.2)	0	0	0	13
	GRADE 2	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERCALCEMIA	GRADE 0	26 (70.3)	4 (10.8)	0	0	0	7 (18.9)	37
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOCALCEMIA	GRADE 0	21 (56.8)	7 (18.9)	2 (5.4)	0	0	7 (18.9)	37
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A.: not applicable.

表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 3）

Treatment Group: NIVOLUMAB N = 37

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HYPERKALEMIA	GRADE 0	20 (60.6)	5 (15.2)	2 (6.1)	0	0	6 (18.2)	33
	GRADE 1	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	2
	GRADE 2	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	2
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOKALEMIA	GRADE 0	28 (75.7)	1 (2.7)	0	2 (5.4)	0	6 (16.2)	37
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERMAGNESEMIA	GRADE 0	10 (28.6)	0	0	0	0	25 (71.4)	35
	GRADE 1	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (50.0)	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOMAGNESEMIA	GRADE 0	11 (30.6)	0	0	0	0	25 (69.4)	36
	GRADE 1	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A.: not applicable.

表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 4）

Treatment Group: NIVOLUMAB N = 37

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HYPERNATREMIA	GRADE 0	31 (83.8)	0	0	0	0	6 (16.2)	37
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPONATREMIA	GRADE 0	22 (68.8)	5 (15.6)	0	0	0	5 (15.6)	32
	GRADE 1	1 (25.0)	2 (50.0)	0	0	0	1 (25.0)	4
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A.: not applicable.

表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 5）

Treatment Group: EVEROLIMUS N = 26

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	3 (25.0)	6 (50.0)	2 (16.7)	0	N.A.	1 (8.3)	12
	GRADE 1	0	4 (33.3)	8 (66.7)	0	N.A.	0	12
	GRADE 2	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	N.A.	0	2
	GRADE 3	0	0	0	0	N.A.	0	0
	GRADE 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
PLATELET COUNT	GRADE 0	11 (45.8)	11 (45.8)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	24
	GRADE 1	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LEUKOCYTES	GRADE 0	17 (68.0)	7 (28.0)	0	0	0	1 (4.0)	25
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	2 (20.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	0	0	0	10
	GRADE 1	0	11 (73.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	15
	GRADE 2	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A.: not applicable.

表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 6）

Treatment Group: EVEROLIMUS N = 26

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT DRV.	GRADE 0	16 (64.0)	6 (24.0)	2 (8.0)	0	0	1 (4.0)	25
	GRADE 1	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	14 (63.6)	7 (31.8)	0	0	0	1 (4.5)	22
	GRADE 1	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	0	0	3
	GRADE 2	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	7 (29.2)	16 (66.7)	0	0	0	1 (4.2)	24
	GRADE 1	1 (50.0)	0	0	1 (50.0)	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	8 (33.3)	14 (58.3)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	24
	GRADE 1	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A.: not applicable.

表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 7）

Treatment Group: EVEROLIMUS N = 26

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	23 (88.5)	2 (7.7)	0	0	0	1 (3.8)	26
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
CREATININE	GRADE 0	4 (40.0)	6 (60.0)	0	0	0	0	10
	GRADE 1	1 (6.3)	7 (43.8)	7 (43.8)	0	0	1 (6.3)	16
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERCALCEMIA	GRADE 0	20 (76.9)	0	0	0	0	6 (23.1)	26
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOCALCEMIA	GRADE 0	11 (42.3)	8 (30.8)	1 (3.8)	0	0	6 (23.1)	26
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A.: not applicable.

表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 8）

Treatment Group: EVEROLIMUS N = 26

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HYPERKALEMIA	GRADE 0	13 (56.5)	5 (21.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	3 (13.0)	23
	GRADE 1	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	3
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOKALEMIA	GRADE 0	20 (76.9)	1 (3.8)	0	0	0	5 (19.2)	26
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERMAGNESEMIA	GRADE 0	5 (20.8)	2 (8.3)	0	0	0	17 (70.8)	24
	GRADE 1	0	0	0	0	0	2 (100.0)	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOMAGNESEMIA	GRADE 0	6 (25.0)	1 (4.2)	0	0	0	17 (70.8)	24
	GRADE 1	0	0	0	0	0	2 (100.0)	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A.: not applicable.

表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 9）

Treatment Group: EVEROLIMUS N = 26

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HYPERNATREMIA	GRADE 0	21 (80.8)	0	0	0	0	5 (19.2)	26
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPONATREMIA	GRADE 0	15 (57.7)	5 (19.2)	0	1 (3.8)	0	5 (19.2)	26
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A.: not applicable.

出典［5.3.5.1-1.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.7.3-SI-J］

表 2.7.4.7-26　肝機能異常の発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg		NIVOLUMAB 2 mg/kg		NIVOLUMAB 10 mg/kg		合計	
	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)
対象集団採用者数	59		54		54		167	
対象者数[a]	59		54		54		167	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN	4	(6.8)	6	(11.1)	4	(7.4)	14	(8.4)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞5xULN	4	(6.8)	2	(3.7)	3	(5.6)	9	(5.4)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞10xULN	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(3.7)	3	(1.8)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞20xULN	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(1.2)
対象者数[b]	59		54		54		167	
総ビリルビン ＞2xULN	1	(1.7)	3	(5.6)	2	(3.7)	6	(3.6)
対象者数[c]	59		54		54		167	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン ＞2xULN	1	(1.7)	1	(1.9)	2	(3.7)	4	(2.4)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後30日以内での総ビリルビン ＞2xULN	1	(1.7)	1	(1.9)	2	(3.7)	4	(2.4)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン ≧ 2xULN かつ ALP＜2xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(0.6)

最終投与後100日までのデータを対象に集計した.

ULNはUpper Limit of Normalを示す.

a）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）を測定している被験者.

b）治験薬投与後に1回以上，総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.

c）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）及び総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.

表 2.7.4.7-27　肝機能異常の発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg		EVEROLIMUS		合計	
	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)
対象集団採用者数	406		397		803	
対象者数[a]	401		377		778	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN	28	(7.0)	14	(3.7)	42	(5.4)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞5xULN	16	(4.0)	6	(1.6)	22	(2.8)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞10xULN	7	(1.7)	1	(0.3)	8	(1.0)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞20xULN	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
対象者数[b]	401		376		777	
総ビリルビン ＞2xULN	6	(1.5)	2	(0.5)	8	(1.0)
対象者数[c]	401		376		777	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン ＞2xULN	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.4)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後30日以内での総ビリルビン ＞2xULN	4	(1.0)	1	(0.3)	5	(0.6)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン ≧ 2xULN かつ ALP＜2xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

最終投与後30日までのデータを対象に集計した.

ULNはUpper Limit of Normalを示す.

a）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）を測定している被験者.

b）治験薬投与後に1回以上，総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.

c）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）及び総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.2-9］

表 2.7.4.7-28　肝機能異常の発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg		EVEROLIMUS		合計	
	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)
対象集団採用者数	37		26		63	
対象者数[a]	37		25		62	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN	4	(10.8)	2	(8.0)	6	(9.7)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞5xULN	1	(2.7)	1	(4.0)	2	(3.2)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞10xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞20xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
対象者数[b]	37		25		62	
総ビリルビン ＞2xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
対象者数[c]	37		25		62	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン ＞2xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後30日以内での総ビリルビン ＞2xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン ≧ 2xULN かつ ALP＜2xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

最終投与後30日までのデータを対象に集計した.

ULNはUpper Limit of Normalを示す.

a）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）を測定している被験者.

b）治験薬投与後に1回以上，総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.

c）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）及び総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-9］

表 2.7.4.7-29　甲状腺機能異常の発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg		NIVOLUMAB 2 mg/kg		NIVOLUMAB 10 mg/kg		Total	
対象者数	59		54		54		167	
TSH > ULN	16	(27.1)	10	(18.5)	17	(31.5)	43	(25.7)
TSH > ULN　かつ　ベースラインにおいて，TSH ≦ ULN	9	(15.3)	7	(13.0)	8	(14.8)	24	(14.4)
TSH > ULN　かつ								
少なくとも1時点において，free T3又はfree T4 < LLN [a)]	5	(8.5)	3	(5.6)	2	(3.7)	10	(6.0)
すべての時点において，free T3及びfree T4 ≧ LLN [a)]	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(3.7)	3	(1.8)
free T3又はfree T4が欠測 [a) b)]	10	(16.9)	7	(13.0)	13	(24.1)	30	(18.0)
TSH < LLN	3	(5.1)	7	(13.0)	4	(7.4)	14	(8.4)
TSH < LLN　かつ　ベースラインにおいて，TSH ≧ LLN	3	(5.1)	7	(13.0)	3	(5.6)	13	(7.8)
TSH < LLN　かつ								
少なくとも1時点において，free T3又はfree T4 > ULN [a)]	2	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
すべての時点において，free T3及びfree T4 ≦ ULN [a)]	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(1.2)
free T3又はfree T4が欠測 [a) b)]	1	(1.7)	6	(11.1)	3	(5.6)	10	(6.0)

（ ）内は割合（%）を示す.
最終投与後100日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までのデータを対象に集計した.
ULNはUpper Limit of Normalを示す.
LLNはLower Limit of Normalを示す.
a）TSHの異常値発現以降，2週間以内に実施した検査を対象とした.
b）TSHの異常値発現以降，以下の①～③に該当する被験者.
①2週間以内のfree T3及びfree T4がすべて欠測，②2週間以内のfree T3に異常がなくfree T4が欠測，
③2週間以内のfree T3が欠測及びfree T4に異常がない.

表 2.7.4.7-30　甲状腺機能異常の発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

	Nivolumab N = 382	Everolimus N = 361	Total N = 743
TSH > ULN	148 (38.7)	70 (19.4)	218 (29.3)
TSH > ULN			
WITH TSH <= ULN AT BASELINE	75 (19.6)	38 (10.5)	113 (15.2)
TSH > ULN			
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	51 (13.4)	18 (5.0)	69 (9.3)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	38 (9.9)	18 (5.0)	56 (7.5)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	59 (15.4)	34 (9.4)	93 (12.5)
TSH < LLN	59 (15.4)	55 (15.2)	114 (15.3)
TSH < LLN			
WITH TSH >= LLN AT BASELINE	45 (11.8)	42 (11.6)	87 (11.7)
TSH < LLN			
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	19 (5.0)	9 (2.5)	28 (3.8)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	19 (5.0)	15 (4.2)	34 (4.6)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	21 (5.5)	31 (8.6)	52 (7.0)

Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Within a 2-week window after the abnormal TSH test date.
(B) Includes subjects with TSH abnormality and with no FT3/FT4 test values in the 2-week window or with non-abnormal value(s) from only one of the two tests and no value from the other test.
Source: Table S.7.8-SI

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.7.8 SI］

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	254	254	254	152	152	152	231	231	231	166	166	166
全体	247 (97.2)	131 (51.6)	6 (2.4)	150 (98.7)	85 (55.9)	8 (5.3)	224 (97.0)	127 (55.0)	15 (6.5)	162 (97.6)	97 (58.4)	12 (7.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	180 (70.9)	23 (9.1)	1 (0.4)	108 (71.1)	14 (9.2)		170 (73.6)	25 (10.8)		127 (76.5)	32 (19.3)	
疲労	125 (49.2)	12 (4.7)		70 (46.1)	6 (3.9)		94 (40.7)	5 (2.2)		84 (50.6)	14 (8.4)	
発熱	47 (18.5)	3 (1.2)		20 (13.2)			47 (20.3)	2 (0.9)		33 (19.9)	1 (0.6)	
末梢性浮腫	33 (13.0)	1 (0.4)		25 (16.4)	1 (0.7)		60 (26.0)	2 (0.9)		42 (25.3)	2 (1.2)	
無力症	23 (9.1)	5 (2.0)		13 (8.6)	1 (0.7)		34 (14.7)	3 (1.3)		31 (18.7)	8 (4.8)	
悪寒	23 (9.1)			6 (3.9)			15 (6.5)			8 (4.8)		
疼痛	14 (5.5)	5 (2.0)		9 (5.9)	2 (1.3)		12 (5.2)	1 (0.4)		7 (4.2)	1 (0.6)	
倦怠感	5 (2.0)			12 (7.9)			3 (1.3)			5 (3.0)		
粘膜の炎症	11 (4.3)			4 (2.6)			52 (22.5)	8 (3.5)		30 (18.1)	6 (3.6)	
胸痛	9 (3.5)			3 (2.0)			7 (3.0)	1 (0.4)		2 (1.2)		
非心臓性胸痛	11 (4.3)			1 (0.7)	1 (0.7)		7 (3.0)			4 (2.4)	2 (1.2)	
インフルエンザ様疾患	8 (3.1)	1 (0.4)		3 (2.0)	1 (0.7)		5 (2.2)			5 (3.0)		
末梢腫脹	6 (2.4)			3 (2.0)			5 (2.2)	1 (0.4)		2 (1.2)		
全身健康状態低下	3 (1.2)	2 (0.8)		3 (2.0)	3 (2.0)		3 (1.3)	3 (1.3)		3 (1.8)	3 (1.8)	
胸部不快感	2 (0.8)			2 (1.3)			5 (2.2)			2 (1.2)		
粘膜乾燥	3 (1.2)			1 (0.7)								
浮腫	3 (1.2)			1 (0.7)			2 (0.9)			3 (1.8)		
嚢胞	1 (0.4)			2 (1.3)			2 (0.9)			1 (0.6)		
顔面浮腫	3 (1.2)						3 (1.3)			2 (1.2)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
冷感	1 (0.4)			2 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.6)		
歩行障害	2 (0.8)			1 (0.7)	1 (0.7)							
腋窩痛				2 (1.3)						1 (0.6)		
ヘルニア痛	2 (0.8)						1 (0.4)			1 (0.6)		
高熱	1 (0.4)			1 (0.7)								
注入部位血管外漏出	1 (0.4)			1 (0.7)								
局所腫脹	1 (0.4)			1 (0.7)						1 (0.6)		
カテーテル留置部位内出血	1 (0.4)											
カテーテル留置部位炎症	1 (0.4)											
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.4)											
活動性低下	1 (0.4)											
熱感				1 (0.7)								
全身性浮腫	1 (0.4)											
ヘルニア				1 (0.7)			1 (0.4)					
異常高熱	1 (0.4)											
治癒不良				1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		
注入部位反応	1 (0.4)											
注射部位反応	1 (0.4)											
医療機器による疼痛	1 (0.4)											
多臓器不全	1 (0.4)		1 (0.4)									
小結節				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
活動状態低下				1 (0.7)			1 (0.4)	1 (0.4)				
先行疾患の改善				1 (0.7)								
異物感	1 (0.4)											
温度変化不耐症	1 (0.4)											
口渇	1 (0.4)						1 (0.4)					
乾燥症				1 (0.7)			1 (0.4)					
適用部位内出血							1 (0.4)					
運動耐性低下							1 (0.4)					
顔面痛							1 (0.4)			2 (1.2)		
低体温							1 (0.4)					
限局性浮腫										1 (0.6)		
腫瘤										2 (1.2)		
分泌物分泌							1 (0.4)			1 (0.6)		
胃腸障害	165 (65.0)	20 (7.9)		98 (64.5)	7 (4.6)		174 (75.3)	22 (9.5)	1 (0.4)	117 (70.5)	22 (13.3)	
悪心	74 (29.1)	2 (0.8)		41 (27.0)			65 (28.1)	3 (1.3)		49 (29.5)	2 (1.2)	
下痢	57 (22.4)	2 (0.8)		39 (25.7)	3 (2.0)		69 (29.9)	2 (0.9)		55 (33.1)	4 (2.4)	
便秘	60 (23.6)	2 (0.8)		32 (21.1)			43 (18.6)	1 (0.4)		30 (18.1)	1 (0.6)	
嘔吐	43 (16.9)	2 (0.8)		23 (15.1)			36 (15.6)	2 (0.9)		27 (16.3)		
腹痛	24 (9.4)	3 (1.2)		12 (7.9)	1 (0.7)		18 (7.8)			14 (8.4)	1 (0.6)	
口内乾燥	14 (5.5)			12 (7.9)			12 (5.2)			6 (3.6)		
上腹部痛	19 (7.5)	2 (0.8)		6 (3.9)			9 (3.9)	1 (0.4)		6 (3.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
口内炎	13 (5.1)			7 (4.6)			76 (32.9)	11 (4.8)		50 (30.1)	7 (4.2)	
消化不良	7 (2.8)			7 (4.6)			12 (5.2)			3 (1.8)		
腹部膨満	7 (2.8)			6 (3.9)			2 (0.9)					
歯痛	7 (2.8)			5 (3.3)			4 (1.7)			3 (1.8)		
胃食道逆流性疾患	8 (3.1)			3 (2.0)						3 (1.8)		
大腸炎	4 (1.6)	2 (0.8)		4 (2.6)	1 (0.7)							
齲歯	5 (2.0)									1 (0.6)		
放屁	4 (1.6)			1 (0.7)			2 (0.9)			1 (0.6)		
下腹部痛	3 (1.2)			1 (0.7)			2 (0.9)			1 (0.6)		
嚥下障害	3 (1.2)	1 (0.4)		1 (0.7)			5 (2.2)			2 (1.2)		
腹部不快感	2 (0.8)			1 (0.7)			2 (0.9)			1 (0.6)		
アフタ性口内炎				3 (2.0)			2 (0.9)			2 (1.2)	1 (0.6)	
腹水	2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.7)			1 (0.4)	1 (0.4)		3 (1.8)		
痔核	1 (0.4)			2 (1.3)			6 (2.6)			2 (1.2)		
メレナ	2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.7)								
嚥下痛	2 (0.8)			1 (0.7)			2 (0.9)					
食道炎	3 (1.2)						1 (0.4)			1 (0.6)		
口腔障害	3 (1.2)									1 (0.6)		
直腸出血	3 (1.2)						2 (0.9)	1 (0.4)		1 (0.6)		
裂肛	2 (0.8)						2 (0.9)					
肛門直腸不快感	2 (0.8)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胃障害	2 (0.8)											
歯肉出血	1 (0.4)			1 (0.7)								
血便排泄	2 (0.8)						1 (0.4)					
大腸穿孔	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.7)	1 (0.7)							
口腔内出血	1 (0.4)			1 (0.7)								
口腔粘膜紅斑	1 (0.4)			1 (0.7)								
膵炎	2 (0.8)	1 (0.4)										
頬粘膜のあれ	1 (0.4)											
口唇炎	1 (0.4)						2 (0.9)			1 (0.6)		
糖尿病性胃不全麻痺	1 (0.4)	1 (0.4)										
憩室	1 (0.4)											
腸炎				1 (0.7)								
便失禁	1 (0.4)						1 (0.4)					
変色便	1 (0.4)									1 (0.6)		
軟便				1 (0.7)								
食中毒				1 (0.7)								
胃腸障害	1 (0.4)						2 (0.9)					
消化器痛	1 (0.4)											
歯肉痛	1 (0.4)									1 (0.6)		
歯肉退縮				1 (0.7)						1 (0.6)		
舌炎				1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
舌痛				1 (0.7)						1 (0.6)		
吐血	1 (0.4)											
痔出血				1 (0.7)			2 (0.9)					
イレウス	1 (0.4)	1 (0.4)										
口唇乾燥				1 (0.7)								
口唇浮腫	1 (0.4)						1 (0.4)					
口唇潰瘍	1 (0.4)									1 (0.6)		
下部消化管出血	1 (0.4)	1 (0.4)										
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)						3 (1.3)			2 (1.2)		
食道閉塞症	1 (0.4)	1 (0.4)										
食道痙攣				1 (0.7)								
口腔知覚不全	1 (0.4)						1 (0.4)					
口腔内痛				1 (0.7)			11 (4.8)			6 (3.6)		
膵機能不全	1 (0.4)											
口の錯感覚				1 (0.7)								
耳下腺腫大	1 (0.4)											
肛門周囲痛				1 (0.7)			3 (1.3)			1 (0.6)		
流涎過多				1 (0.7)								
歯の知覚過敏				1 (0.7)			1 (0.4)					
小腸閉塞				1 (0.7)	1 (0.7)		2 (0.9)	2 (0.9)		3 (1.8)	3 (1.8)	
脂肪便	1 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯の障害	1 (0.4)											
臍ヘルニア				1 (0.7)								
上部消化管出血	1 (0.4)	1 (0.4)					1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.6)	1 (0.6)	
食道静脈瘤	1 (0.4)											
腹部圧痛										1 (0.6)		
肛門出血							1 (0.4)					
肛門の炎症							1 (0.4)			2 (1.2)		
口唇のひび割れ							1 (0.4)					
十二指腸潰瘍							1 (0.4)					
おくび							1 (0.4)					
胃炎							3 (1.3)			4 (2.4)	1 (0.6)	
胃腸の炎症							1 (0.4)					
歯肉障害							1 (0.4)					
歯肉腫脹										1 (0.6)		
歯肉潰瘍										1 (0.6)		
血栓性痔核										1 (0.6)	1 (0.6)	
裂孔ヘルニア							1 (0.4)			1 (0.6)		
単径ヘルニア										1 (0.6)		
腸管虚血							1 (0.4)		1 (0.4)			
腸閉塞							1 (0.4)			1 (0.6)	1 (0.6)	
腹腔内出血							1 (0.4)	1 (0.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
大腸出血							1 (0.4)					
口唇水疱							1 (0.4)			2 (1.2)		
弛緩歯										1 (0.6)		
口腔瘻							1 (0.4)					
歯周病										1 (0.6)		
腹膜出血							1 (0.4)	1 (0.4)				
気腹							1 (0.4)	1 (0.4)				
直腸裂							1 (0.4)					
舌腫脹							2 (0.9)					
舌浮腫							1 (0.4)					
舌潰瘍							2 (0.9)					
口蓋垂炎							1 (0.4)					
筋骨格系および結合組織障害	156 (61.4)	24 (9.4)		84 (55.3)	14 (9.2)		115 (49.8)	15 (6.5)		71 (42.8)	5 (3.0)	
背部痛	59 (23.2)	9 (3.5)		28 (18.4)	5 (3.3)		36 (15.6)	8 (3.5)		26 (15.7)	3 (1.8)	
関節痛	58 (22.8)	3 (1.2)		22 (14.5)	1 (0.7)		40 (17.3)	2 (0.9)		17 (10.2)		
四肢痛	31 (12.2)	5 (2.0)		18 (11.8)			21 (9.1)			14 (8.4)		
筋骨格痛	26 (10.2)	4 (1.6)		15 (9.9)			13 (5.6)	1 (0.4)		8 (4.8)		
筋肉痛	27 (10.6)			12 (7.9)			9 (3.9)			5 (3.0)		
筋骨格系胸痛	21 (8.3)			4 (2.6)			10 (4.3)			8 (4.8)		
側腹部痛	12 (4.7)			9 (5.9)			12 (5.2)			3 (1.8)		
筋痙縮	10 (3.9)			10 (6.6)			6 (2.6)			6 (3.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
骨痛	16 (6.3)	2 (0.8)		2 (1.3)	1 (0.7)		14 (6.1)	4 (1.7)		5 (3.0)		
筋力低下	12 (4.7)	4 (1.6)		6 (3.9)	2 (1.3)		4 (1.7)	1 (0.4)		7 (4.2)	1 (0.6)	
頚部痛	11 (4.3)			3 (2.0)			4 (1.7)			2 (1.2)		
関節腫脹	3 (1.2)			8 (5.3)			1 (0.4)			3 (1.8)		
筋骨格硬直	4 (1.6)			7 (4.6)	1 (0.7)							
関節炎	3 (1.2)			5 (3.3)			3 (1.3)			1 (0.6)		
鼠径部痛	4 (1.6)			4 (2.6)			4 (1.7)			1 (0.6)		
病的骨折	5 (2.0)	2 (0.8)		2 (1.3)	1 (0.7)		2 (0.9)	1 (0.4)				
脊椎痛	4 (1.6)			1 (0.7)			1 (0.4)					
筋骨格不快感	3 (1.2)			1 (0.7)			1 (0.4)					
多発性関節炎	3 (1.2)	1 (0.4)		1 (0.7)								
腱炎	3 (1.2)			1 (0.7)								
関節硬直	3 (1.2)									2 (1.2)		
顎骨壊死	2 (0.8)			1 (0.7)	1 (0.7)		2 (0.9)					
顎痛	3 (1.2)						2 (0.9)			1 (0.6)		
頚部腫瘤				2 (1.3)								
関節周囲炎	1 (0.4)			1 (0.7)								
筋萎縮症				1 (0.7)								
骨障害	1 (0.4)											
尾骨痛	1 (0.4)						1 (0.4)					
椎間板突出				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
関節滲出液	1 (0.4)											
関節可動域低下				1 (0.7)								
脊柱後弯症				1 (0.7)	1 (0.7)							
四肢不快感				1 (0.7)								
筋炎	1 (0.4)											
変形性関節症				1 (0.7)								
骨溶解				1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.4)					
骨粗鬆症				1 (0.7)			1 (0.4)					
足底筋膜炎	1 (0.4)											
リウマチ性多発筋痛				1 (0.7)	1 (0.7)							
乾癬性関節症				1 (0.7)								
シェーグレン症候群	1 (0.4)											
変形性脊椎症				1 (0.7)								
滑液嚢腫	1 (0.4)						1 (0.4)					
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4)											
弾発指	1 (0.4)											
開口障害	1 (0.4)											
腋窩腫瘤										1 (0.6)		
滑液包炎							1 (0.4)					
肋軟骨炎							1 (0.4)					
痛風性関節炎										1 (0.6)	1 (0.6)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
筋緊張							1 (0.4)					
恥骨痛										1 (0.6)		
斜頸							1 (0.4)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	146 (57.5)	21 (8.3)		86 (56.6)	13 (8.6)		155 (67.1)	24 (10.4)		105 (63.3)	24 (14.5)	
咳嗽	87 (34.3)			42 (27.6)			83 (35.9)	1 (0.4)		58 (34.9)	1 (0.6)	
呼吸困難	58 (22.8)	6 (2.4)		36 (23.7)	5 (3.3)		67 (29.0)	3 (1.3)		39 (23.5)	5 (3.0)	
発声障害	16 (6.3)			9 (5.9)			10 (4.3)			8 (4.8)	1 (0.6)	
喀血	17 (6.7)			6 (3.9)	1 (0.7)		7 (3.0)			6 (3.6)	1 (0.6)	
鼻閉	19 (7.5)			4 (2.6)			10 (4.3)			2 (1.2)		
胸水	10 (3.9)	5 (2.0)		10 (6.6)	6 (3.9)		14 (6.1)	9 (3.9)		12 (7.2)	5 (3.0)	
湿性咳嗽	15 (5.9)			5 (3.3)			10 (4.3)			7 (4.2)		
労作性呼吸困難	9 (3.5)	1 (0.4)		10 (6.6)			14 (6.1)			8 (4.8)		
肺臓炎	15 (5.9)	6 (2.4)		4 (2.6)			33 (14.3)	4 (1.7)		28 (16.9)	8 (4.8)	
鼻漏	7 (2.8)			7 (4.6)			5 (2.2)			5 (3.0)		
口腔咽頭痛	6 (2.4)			6 (3.9)			13 (5.6)			11 (6.6)		
鼻出血	2 (0.8)			8 (5.3)			34 (14.7)			22 (13.3)		
喘鳴	7 (2.8)	1 (0.4)		1 (0.7)			2 (0.9)			2 (1.2)		
低酸素症	4 (1.6)			3 (2.0)	2 (1.3)		1 (0.4)			1 (0.6)	1 (0.6)	
上気道咳症候群	6 (2.4)			1 (0.7)			2 (0.9)			3 (1.8)		
無気肺	2 (0.8)			4 (2.6)			1 (0.4)			3 (1.8)		
肺塞栓症	5 (2.0)	4 (1.6)		1 (0.7)	1 (0.7)		5 (2.2)	3 (1.3)		5 (3.0)	3 (1.8)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺出血	2 (0.8)			1 (0.7)			1 (0.4)					
気管支狭窄	1 (0.4)			1 (0.7)								
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)			1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)	1 (0.6)	
間質性肺疾患	1 (0.4)			1 (0.7)			5 (2.2)	1 (0.4)		7 (4.2)	1 (0.6)	
肺浸潤				2 (1.3)			1 (0.4)					
鼻乾燥	2 (0.8)						2 (0.9)					
胸膜痛	2 (0.8)						3 (1.3)					
副鼻腔うっ血	2 (0.8)						1 (0.4)			1 (0.6)		
副鼻腔障害	2 (0.8)									1 (0.6)		
無呼吸発作	1 (0.4)											
喘息				1 (0.7)								
気管支閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)					1 (0.4)			1 (0.6)	1 (0.6)	
気管支分泌物貯留	1 (0.4)											
咽喉乾燥	1 (0.4)											
しゃっくり				1 (0.7)			1 (0.4)	1 (0.4)				
喉頭出血	1 (0.4)						1 (0.4)					
喉頭痛	1 (0.4)									1 (0.6)		
肺障害	1 (0.4)	1 (0.4)					1 (0.4)			1 (0.6)	1 (0.6)	
夜間呼吸困難	1 (0.4)											
器質化肺炎				1 (0.7)								
起坐呼吸	1 (0.4)									1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胸膜炎				1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.4)					
気胸				1 (0.7)			1 (0.4)					
肺高血圧症	1 (0.4)						1 (0.4)					
呼吸障害	1 (0.4)											
呼吸不全	1 (0.4)	1 (0.4)								2 (1.2)	2 (1.2)	
気道うっ血	1 (0.4)									2 (1.2)		
アレルギー性鼻炎				1 (0.7)						2 (1.2)		
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)											
くしゃみ				1 (0.7)						1 (0.6)		
上気道性喘鳴	1 (0.4)											
頻呼吸	1 (0.4)											
急性肺水腫										1 (0.6)	1 (0.6)	
急性呼吸不全										1 (0.6)	1 (0.6)	
アレルギー性胞隔炎							1 (0.4)	1 (0.4)				
誤嚥							1 (0.4)	1 (0.4)				
横隔膜痛							1 (0.4)					
低換気							1 (0.4)					
喉頭の炎症							1 (0.4)					
肺硬化							1 (0.4)					
鼻粘膜障害										1 (0.6)		
自然気胸							1 (0.4)	1 (0.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺うっ血										1 (0.6)		
肺梗塞							1 (0.4)	1 (0.4)				
肺水腫										1 (0.6)		
呼吸窮迫										2 (1.2)	2 (1.2)	
気道の炎症							1 (0.4)					
鼻痛							1 (0.4)			1 (0.6)		
気管障害							1 (0.4)					
上気道うっ血							1 (0.4)			1 (0.6)		
上気道の炎症										1 (0.6)		
皮膚および皮下組織障害	121 (47.6)	8 (3.1)		73 (48.0)			131 (56.7)	5 (2.2)		88 (53.0)	2 (1.2)	
そう痒症	42 (16.5)			33 (21.7)			30 (13.0)			20 (12.0)		
発疹	45 (17.7)	3 (1.2)		19 (12.5)			61 (26.4)	3 (1.3)		31 (18.7)		
皮膚乾燥	25 (9.8)	1 (0.4)		16 (10.5)			29 (12.6)			15 (9.0)		
紅斑	9 (3.5)			10 (6.6)			4 (1.7)			7 (4.2)	1 (0.6)	
斑状丘疹状皮疹	14 (5.5)	2 (0.8)		5 (3.3)			11 (4.8)			9 (5.4)		
寝汗	10 (3.9)			3 (2.0)			11 (4.8)			2 (1.2)		
ざ瘡様皮膚炎	8 (3.1)			4 (2.6)			18 (7.8)			3 (1.8)		
多汗症	6 (2.4)			5 (3.3)			6 (2.6)			2 (1.2)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (2.8)			3 (2.0)			15 (6.5)			10 (6.0)		
脱毛症	6 (2.4)			3 (2.0)			6 (2.6)			1 (0.6)		
斑状皮疹	2 (0.8)	1 (0.4)		4 (2.6)			2 (0.9)			1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
そう痒性皮疹	4 (1.6)			2 (1.3)			2 (0.9)			1 (0.6)		
皮膚病変	4 (1.6)	1 (0.4)		2 (1.3)								
全身性皮疹	3 (1.2)			2 (1.3)			1 (0.4)			2 (1.2)		
皮膚潰瘍	1 (0.4)			4 (2.6)			3 (1.3)			4 (2.4)		
蕁麻疹	5 (2.0)						4 (1.7)			2 (1.2)		
皮膚炎	2 (0.8)			2 (1.3)						1 (0.6)		
全身性そう痒症	3 (1.2)			1 (0.7)			3 (1.3)			3 (1.8)		
ざ瘡	3 (1.2)						3 (1.3)			4 (2.4)		
湿疹	2 (0.8)			1 (0.7)			3 (1.3)			1 (0.6)		
多形紅斑	2 (0.8)			1 (0.7)						1 (0.6)		
苔癬様角化症	1 (0.4)			2 (1.3)								
爪破損	1 (0.4)			2 (1.3)			11 (4.8)			6 (3.6)		
小水疱性皮疹	3 (1.2)											
褥瘡性潰瘍	2 (0.8)											
水疱性皮膚炎	2 (0.8)											
接触性皮膚炎	1 (0.4)			1 (0.7)								
毛髪変色	1 (0.4)			1 (0.7)			1 (0.4)					
爪の障害	1 (0.4)			1 (0.7)			6 (2.6)			6 (3.6)		
丘疹	1 (0.4)			1 (0.7)						1 (0.6)		
乾癬	2 (0.8)						1 (0.4)					
紅斑性皮疹	2 (0.8)									1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
丘疹性皮疹	1 (0.4)			1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		
皮膚色素過剰	1 (0.4)			1 (0.7)			2 (0.9)			1 (0.6)		
皮膚色素減少	2 (0.8)						1 (0.4)					
皮膚腫瘤	1 (0.4)			1 (0.7)			1 (0.4)					
皮膚反応	2 (0.8)											
冷汗	1 (0.4)											
乾癬様皮膚炎				1 (0.7)								
皮脂欠乏性湿疹				1 (0.7)								
雀卵斑	1 (0.4)											
毛髪成長異常	1 (0.4)						1 (0.4)			1 (0.6)		
毛質異常	1 (0.4)											
男性型多毛症	1 (0.4)											
過角化				1 (0.7)			1 (0.4)					
嵌入爪	1 (0.4)						5 (2.2)					
扁平苔癬	1 (0.4)											
爪変色	1 (0.4)						1 (0.4)					
皮膚疼痛	1 (0.4)						2 (0.9)					
脂肪織炎	1 (0.4)											
光線過敏性反応	1 (0.4)									1 (0.6)		
痒疹				1 (0.7)						1 (0.6)		
老人性紫斑				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脂漏性皮膚炎				1 (0.7)								
皮膚変色	1 (0.4)						1 (0.4)					
皮膚剥脱	1 (0.4)						2 (0.9)					
皮膚亀裂				1 (0.7)			2 (0.9)					
皮膚硬結				1 (0.7)								
皮膚刺激				1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		
皮膚浮腫				1 (0.7)								
皮膚局面	1 (0.4)											
顔面腫脹	1 (0.4)						2 (0.9)			1 (0.6)		
中毒性皮疹				1 (0.7)								
血管浮腫							3 (1.3)	2 (0.9)				
水疱										2 (1.2)		
アレルギー性皮膚炎							1 (0.4)					
薬疹										1 (0.6)	1 (0.6)	
斑状出血										1 (0.6)		
毛髪障害										1 (0.6)		
爪床の炎症							1 (0.4)					
爪ジストロフィー										1 (0.6)		
爪毒性							1 (0.4)					
爪甲離床症							1 (0.4)					
爪甲脱落症							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
爪軟化症										1 (0.6)		
点状出血										1 (0.6)		
色素沈着障害							1 (0.4)					
酒さ							1 (0.4)					
瘢痕痛							1 (0.4)					
皮膚障害							1 (0.4)			3 (1.8)		
皮膚臭異常							1 (0.4)					
皮膚腫脹										1 (0.6)		
皮膚毒性										1 (0.6)	1 (0.6)	
臨床検査	114 (44.9)	27 (10.6)		68 (44.7)	22 (14.5)		97 (42.0)	12 (5.2)		74 (44.6)	5 (3.0)	
血中クレアチニン増加	32 (12.6)	2 (0.8)		24 (15.8)	2 (1.3)		23 (10.0)			27 (16.3)	1 (0.6)	
体重減少	31 (12.2)	2 (0.8)		14 (9.2)			35 (15.2)	2 (0.9)		23 (13.9)	1 (0.6)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (6.7)	7 (2.8)		14 (9.2)	4 (2.6)		17 (7.4)	3 (1.3)		8 (4.8)		
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (7.5)	1 (0.4)		8 (5.3)			7 (3.0)	1 (0.4)		7 (4.2)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (6.7)	8 (3.1)		9 (5.9)	4 (2.6)		17 (7.4)	1 (0.4)		6 (3.6)		
体重増加	12 (4.7)	1 (0.4)		5 (3.3)	2 (1.3)		1 (0.4)			1 (0.6)		
リンパ球数減少	9 (3.5)	3 (1.2)		6 (3.9)	2 (1.3)		6 (2.6)	1 (0.4)		3 (1.8)	1 (0.6)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (2.0)			6 (3.9)						1 (0.6)		
血小板数減少	6 (2.4)	1 (0.4)		2 (1.3)			5 (2.2)	2 (0.9)		14 (8.4)	1 (0.6)	
血中コレステロール増加	4 (1.6)			3 (2.0)	1 (0.7)		19 (8.2)	1 (0.4)		12 (7.2)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.6)	2 (0.8)		3 (2.0)	1 (0.7)					1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中ビリルビン増加	4 (1.6)	1 (0.4)		2 (1.3)						2 (1.2)		
ヘモグロビン減少	2 (0.8)	1 (0.4)		4 (2.6)	2 (1.3)		5 (2.2)			1 (0.6)		
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.6)						3 (1.3)			1 (0.6)		
血圧上昇	2 (0.8)			2 (1.3)	1 (0.7)					1 (0.6)		
血中尿素増加	4 (1.6)						2 (0.9)			1 (0.6)		
リパーゼ増加	3 (1.2)	3 (1.2)		1 (0.7)						1 (0.6)		
白血球数減少	4 (1.6)						7 (3.0)			6 (3.6)	1 (0.6)	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (1.2)											
アミラーゼ増加	2 (0.8)	2 (0.8)		1 (0.7)	1 (0.7)							
血中カルシウム増加	2 (0.8)			1 (0.7)	1 (0.7)							
血中ブドウ糖増加	2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.7)	1 (0.7)		2 (0.9)			1 (0.6)		
血中トリグリセリド増加	2 (0.8)			1 (0.7)			12 (5.2)	4 (1.7)		2 (1.2)	1 (0.6)	
Ｃ－反応性蛋白増加	3 (1.2)	1 (0.4)								2 (1.2)		
国際標準比増加	3 (1.2)											
好中球数減少	2 (0.8)			1 (0.7)			2 (0.9)			2 (1.2)	1 (0.6)	
血中カリウム増加	1 (0.4)			1 (0.7)								
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.4)			1 (0.7)			2 (0.9)					
血中尿酸増加	2 (0.8)											
尿中血陽性	2 (0.8)						1 (0.4)					
酸素飽和度低下	2 (0.8)											
トランスアミナーゼ上昇				2 (1.3)	1 (0.7)		1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
白血球数増加	1 (0.4)			1 (0.7)								
血中アルブミン減少	1 (0.4)											
血中コレステロール減少	1 (0.4)											
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.4)			1 (0.6)		
血液培養陽性	1 (0.4)	1 (0.4)										
体温上昇	1 (0.4)						1 (0.4)					
呼吸音異常				1 (0.7)			1 (0.4)					
心雑音				1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		
心電図T波振幅増加				1 (0.7)								
肝酵素上昇				1 (0.7)								
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.4)											
肝機能検査異常	1 (0.4)	1 (0.4)										
好中球数増加				1 (0.7)								
血小板数増加	1 (0.4)									1 (0.6)		
総蛋白減少	1 (0.4)											
総蛋白増加	1 (0.4)											
ブドウ球菌検査				1 (0.7)								
遊離サイロキシン増加	1 (0.4)											
トリヨードチロニン減少				1 (0.7)								
トロポニン増加	1 (0.4)	1 (0.4)										
尿量減少	1 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿量増加	1 (0.4)											
血中クロール減少										1 (0.6)		
血中フィブリノゲン増加										1 (0.6)		
血中マグネシウム減少										1 (0.6)		
血中カリウム減少										1 (0.6)		
胸部Ｘ線異常										1 (0.6)		
コンピュータ断層撮影異常							2 (0.9)					
心電図ＳＴ部分上昇							1 (0.4)					
糸球体濾過率減少							1 (0.4)					
尿中ブドウ糖陽性										1 (0.6)		
グリコヘモグロビン増加										1 (0.6)		
ヘモグロビン増加							1 (0.4)					
高比重リポ蛋白減少							1 (0.4)					
打聴診音減弱							1 (0.4)					
脂質増加							1 (0.4)					
低比重リポ蛋白増加							2 (0.9)					
血小板クリット増加							1 (0.4)					
ブドウ球菌検査陽性										1 (0.6)		
サイロキシン増加										1 (0.6)		
トリヨードチロニン増加							1 (0.4)					
超低比重リポ蛋白増加							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ビタミンD減少							1 (0.4)					
代謝および栄養障害	112 (44.1)	29 (11.4)		60 (39.5)	19 (12.5)		132 (57.1)	40 (17.3)		107 (64.5)	32 (19.3)	
食欲減退	59 (23.2)	4 (1.6)		34 (22.4)	1 (0.7)		58 (25.1)	1 (0.4)		63 (38.0)	5 (3.0)	
高血糖	23 (9.1)	10 (3.9)		11 (7.2)	4 (2.6)		37 (16.0)	15 (6.5)		25 (15.1)	10 (6.0)	
高カルシウム血症	20 (7.9)	7 (2.8)		9 (5.9)	5 (3.3)		10 (4.3)	2 (0.9)		2 (1.2)		
高カリウム血症	13 (5.1)	1 (0.4)		11 (7.2)	3 (2.0)		9 (3.9)	2 (0.9)		6 (3.6)	1 (0.6)	
低ナトリウム血症	12 (4.7)	6 (2.4)		10 (6.6)	4 (2.6)		9 (3.9)	6 (2.6)		9 (5.4)	6 (3.6)	
高トリグリセリド血症	18 (7.1)	2 (0.8)		3 (2.0)	1 (0.7)		47 (20.3)	15 (6.5)		28 (16.9)	9 (5.4)	
低アルブミン血症	12 (4.7)	2 (0.8)		5 (3.3)			4 (1.7)			7 (4.2)	1 (0.6)	
脱水	10 (3.9)	4 (1.6)		5 (3.3)	1 (0.7)		3 (1.3)	1 (0.4)		6 (3.6)	2 (1.2)	
高尿酸血症	5 (2.0)	2 (0.8)		6 (3.9)			1 (0.4)			2 (1.2)	1 (0.6)	
低カリウム血症	6 (2.4)	1 (0.4)		4 (2.6)	1 (0.7)		5 (2.2)	1 (0.4)		4 (2.4)		
低カルシウム血症	4 (1.6)			2 (1.3)			2 (0.9)			4 (2.4)	1 (0.6)	
痛風	4 (1.6)						1 (0.4)			1 (0.6)		
高ナトリウム血症	4 (1.6)	1 (0.4)					1 (0.4)			1 (0.6)		
低リン酸血症	3 (1.2)			1 (0.7)			4 (1.7)	2 (0.9)		2 (1.2)		
低血糖症				3 (2.0)	1 (0.7)							
低マグネシウム血症	2 (0.8)			1 (0.7)			3 (1.3)			5 (3.0)		
脂質異常症	1 (0.4)			1 (0.7)						2 (1.2)		
耐糖能障害	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.7)			1 (0.4)					
高コレステロール血症	1 (0.4)			1 (0.7)			25 (10.8)			12 (7.2)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
糖尿病	1 (0.4)						5 (2.2)	2 (0.9)		2 (1.2)		
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.4)	1 (0.4)										
体液貯留	1 (0.4)											
高アルブミン血症	1 (0.4)											
高脂血症	1 (0.4)	1 (0.4)					2 (0.9)					
高リン酸塩血症				1 (0.7)								
過小食	1 (0.4)											
食欲亢進	1 (0.4)											
代謝性アシドーシス				1 (0.7)	1 (0.7)							
肥満	1 (0.4)											
１型糖尿病	1 (0.4)											
食欲障害							1 (0.4)					
悪液質							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.6)	1 (0.6)	
コントロール不良の糖尿病							2 (0.9)	2 (0.9)				
電解質失調										1 (0.6)	1 (0.6)	
ヘモクロマトーシス							1 (0.4)					
鉄欠乏							1 (0.4)			3 (1.8)		
多飲症							1 (0.4)					
２型糖尿病							1 (0.4)			1 (0.6)		
感染症および寄生虫症	99 (39.0)	16 (6.3)		68 (44.7)	21 (13.8)	1 (0.7)	110 (47.6)	22 (9.5)	1 (0.4)	77 (46.4)	18 (10.8)	
鼻咽頭炎	25 (9.8)			12 (7.9)			14 (6.1)			4 (2.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
上気道感染	20 (7.9)			10 (6.6)			14 (6.1)			8 (4.8)		
尿路感染	9 (3.5)	2 (0.8)		12 (7.9)	2 (1.3)		8 (3.5)	1 (0.4)		13 (7.8)	4 (2.4)	
肺炎	6 (2.4)	2 (0.8)		9 (5.9)	6 (3.9)	1 (0.7)	14 (6.1)	10 (4.3)	1 (0.4)	14 (8.4)	5 (3.0)	
鼻炎	7 (2.8)			5 (3.3)			2 (0.9)			1 (0.6)		
気管支炎	6 (2.4)			4 (2.6)			5 (2.2)			3 (1.8)		
インフルエンザ	4 (1.6)	1 (0.4)		5 (3.3)			5 (2.2)			5 (3.0)		
結膜炎	6 (2.4)			2 (1.3)			1 (0.4)			2 (1.2)		
帯状疱疹	5 (2.0)			2 (1.3)	1 (0.7)		3 (1.3)	1 (0.4)		2 (1.2)		
副鼻腔炎	5 (2.0)			1 (0.7)			8 (3.5)			10 (6.0)		
皮膚感染	3 (1.2)			3 (2.0)	1 (0.7)		4 (1.7)					
膀胱炎	2 (0.8)			3 (2.0)	1 (0.7)		3 (1.3)			2 (1.2)		
歯肉炎	3 (1.2)			2 (1.3)			4 (1.7)					
口腔カンジダ症	3 (1.2)			2 (1.3)			2 (0.9)			3 (1.8)		
敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)		3 (2.0)	3 (2.0)		2 (0.9)	2 (0.9)		2 (1.2)	2 (1.2)	
歯感染	3 (1.2)			2 (1.3)			3 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.6)	1 (0.6)	
肺感染	3 (1.2)	3 (1.2)		1 (0.7)			3 (1.3)	1 (0.4)		2 (1.2)	2 (1.2)	
咽頭炎	3 (1.2)			1 (0.7)			3 (1.3)			2 (1.2)		
気道感染	1 (0.4)			3 (2.0)			2 (0.9)			4 (2.4)		
憩室炎	1 (0.4)			2 (1.3)						1 (0.6)		
毛包炎	2 (0.8)			1 (0.7)			5 (2.2)			3 (1.8)		
胃腸炎	2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.7)			2 (0.9)	1 (0.4)		1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
足部白癬	2 (0.8)			1 (0.7)			1 (0.4)					
カンジダ感染	2 (0.8)						1 (0.4)			2 (1.2)		
蜂巣炎				2 (1.3)	2 (1.3)		5 (2.2)			2 (1.2)	1 (0.6)	
耳感染	2 (0.8)									2 (1.2)		
眼瞼感染	2 (0.8)											
せつ	2 (0.8)											
ヘルペスウイルス感染	2 (0.8)											
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)			1 (0.7)								
下気道感染	2 (0.8)						2 (0.9)	1 (0.4)		2 (1.2)		
口腔ヘルペス	1 (0.4)			1 (0.7)			4 (1.7)	1 (0.4)		2 (1.2)		
爪囲炎	1 (0.4)			1 (0.7)			7 (3.0)			2 (1.2)		
歯周炎	2 (0.8)						2 (0.9)					
膿疱性皮疹	2 (0.8)						2 (0.9)					
脊髄感染	2 (0.8)	2 (0.8)										
ウイルス性上気道感染	2 (0.8)											
膿瘍				1 (0.7)								
虫垂炎	1 (0.4)	1 (0.4)										
細菌感染				1 (0.7)								
体部白癬	1 (0.4)									1 (0.6)		
脳膿瘍	1 (0.4)	1 (0.4)										
細気管支炎				1 (0.7)	1 (0.7)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気管支肺炎				1 (0.7)			1 (0.4)	1 (0.4)				
熱傷部感染				1 (0.7)								
慢性副鼻腔炎				1 (0.7)								
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.4)											
丹毒	1 (0.4)						3 (1.3)			1 (0.6)		
熱性感染症	1 (0.4)	1 (0.4)										
ノミ寄生	1 (0.4)											
真菌感染	1 (0.4)						1 (0.4)					
皮膚真菌感染				1 (0.7)								
ウイルス性胃腸炎				1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.4)					
陰部ヘルペス	1 (0.4)											
鼠径部膿瘍	1 (0.4)											
鼠径部感染				1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.6)	1 (0.6)	
単純ヘルペス	1 (0.4)											
感染				1 (0.7)	1 (0.7)		3 (1.3)	2 (0.9)		2 (1.2)	1 (0.6)	
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪				1 (0.7)	1 (0.7)							
喉頭炎				1 (0.7)			1 (0.4)			2 (1.2)		
口腔真菌感染	1 (0.4)											
骨髄炎	1 (0.4)											
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.4)	1 (0.4)										
膿尿	1 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
軟部組織感染				1 (0.7)	1 (0.7)							
ブドウ球菌性菌血症				1 (0.7)	1 (0.7)							
頭部白癬				1 (0.7)								
真菌性舌感染	1 (0.4)											
歯膿瘍	1 (0.4)						5 (2.2)			1 (0.6)		
尿路性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)										
腟感染	1 (0.4)											
ウイルス性下痢	1 (0.4)											
ウイルス感染	1 (0.4)						2 (0.9)			1 (0.6)		
口腔膿瘍							1 (0.4)					
急性副鼻腔炎							1 (0.4)					
肛門膿瘍							1 (0.4)	1 (0.4)				
アスペルギルス感染										1 (0.6)		
感染性胆嚢炎							1 (0.4)	1 (0.4)				
細菌性膀胱炎										1 (0.6)		
眼感染							1 (0.4)					
真菌性性器感染										1 (0.6)		
ヘリコバクター感染							1 (0.4)					
肝感染										1 (0.6)	1 (0.6)	
麦粒腫							2 (0.9)			1 (0.6)		
咬傷感染							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
限局性感染							4 (1.7)					
爪床感染							1 (0.4)					
爪感染							2 (0.9)					
鼻ヘルペス										1 (0.6)		
鼻前庭炎							1 (0.4)					
爪真菌症							1 (0.4)					
外耳炎										1 (0.6)		
中耳炎										1 (0.6)		
腹膜炎										1 (0.6)		
細菌性腹膜炎							1 (0.4)					
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎							1 (0.4)					
細菌性肺炎										1 (0.6)		
マイコプラズマ性肺炎										1 (0.6)		
腎盂腎炎										1 (0.6)		
脾感染										1 (0.6)	1 (0.6)	
膿性痰							1 (0.4)					
ブドウ球菌感染										1 (0.6)		
外陰部膣カンジダ症										1 (0.6)		
創傷感染							1 (0.4)					
神経系障害	90 (35.4)	10 (3.9)		57 (37.5)	10 (6.6)	1 (0.7)	85 (36.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	55 (33.1)	3 (1.8)	1 (0.6)
頭痛	43 (16.9)	1 (0.4)		14 (9.2)			35 (15.2)	1 (0.4)		20 (12.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
浮動性めまい	20 (7.9)			15 (9.9)			19 (8.2)			12 (7.2)		
錯感覚	13 (5.1)	1 (0.4)		6 (3.9)			3 (1.3)			4 (2.4)	1 (0.6)	
味覚異常	10 (3.9)			4 (2.6)			32 (13.9)			21 (12.7)		
末梢性ニューロパチー	10 (3.9)			2 (1.3)			4 (1.7)					
感覚鈍麻	6 (2.4)			5 (3.3)			4 (1.7)			4 (2.4)		
脊髄圧迫	4 (1.6)	4 (1.6)		5 (3.3)	5 (3.3)					2 (1.2)	2 (1.2)	
傾眠	7 (2.8)			1 (0.7)			3 (1.3)			1 (0.6)		
坐骨神経痛	4 (1.6)			1 (0.7)			2 (0.9)			2 (1.2)		
健忘	4 (1.6)						1 (0.4)					
神経痛	3 (1.2)	1 (0.4)		1 (0.7)			5 (2.2)			1 (0.6)		
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)			3 (2.0)	1 (0.7)		1 (0.4)			1 (0.6)		
灼熱感	1 (0.4)			2 (1.3)								
注意力障害	2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.7)								
ジスキネジア	2 (0.8)			1 (0.7)								
頭蓋内出血	1 (0.4)			2 (1.3)								
知覚過敏	3 (1.2)											
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (0.8)			1 (0.7)						2 (1.2)		
平衡障害	2 (0.8)									1 (0.6)		
脳出血				2 (1.3)		1 (0.7)						
脳虚血				2 (1.3)	1 (0.7)							
記憶障害	2 (0.8)						1 (0.4)			1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
会話障害	1 (0.4)			1 (0.7)	1 (0.7)							
失神	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.7)	1 (0.7)							
振戦	1 (0.4)			1 (0.7)			2 (0.9)			3 (1.8)		
アカシジア	1 (0.4)											
運動失調				1 (0.7)			1 (0.4)					
手根管症候群	1 (0.4)						1 (0.4)					
中枢神経系出血				1 (0.7)	1 (0.7)							
脳血管発作	1 (0.4)	1 (0.4)					2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.6)		1 (0.6)
認知障害	1 (0.4)						2 (0.9)					
協調運動異常	1 (0.4)	1 (0.4)										
硬膜動静脈瘻				1 (0.7)								
異常感覚	1 (0.4)						4 (1.7)			1 (0.6)		
顔面神経障害	1 (0.4)	1 (0.4)										
頭部不快感	1 (0.4)											
筋緊張低下	1 (0.4)											
脳室内出血				1 (0.7)								
嗜眠	1 (0.4)											
意識消失	1 (0.4)						1 (0.4)					
前兆を伴う片頭痛	1 (0.4)											
単麻痺				1 (0.7)								
嗅覚錯誤	1 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
多発ニューロパチー	1 (0.4)											
ヘルペス後神経痛				1 (0.7)								
失神寸前の状態				1 (0.7)	1 (0.7)							
精神運動亢進	1 (0.4)											
神経根炎				1 (0.7)								
下肢静止不能症候群	1 (0.4)									1 (0.6)		
逆行性健忘				1 (0.7)								
痙攣発作	1 (0.4)	1 (0.4)					2 (0.9)					
感覚障害	1 (0.4)											
血管原性脳浮腫				1 (0.7)	1 (0.7)							
第６脳神経麻痺	1 (0.4)											
味覚消失							1 (0.4)			2 (1.2)		
意識変容状態							1 (0.4)					
失語症							2 (0.9)					
失声症							1 (0.4)					
脳浮腫							1 (0.4)	1 (0.4)				
中枢神経系病変							1 (0.4)					
大脳静脈血栓症							1 (0.4)					
意識レベルの低下										1 (0.6)		
よだれ							1 (0.4)					
顔面不全麻痺							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
筋緊張亢進							1 (0.4)					
味覚減退							1 (0.4)					
片頭痛							1 (0.4)					
運動機能障害							1 (0.4)					
ミオクローヌス							1 (0.4)					
神経圧迫							1 (0.4)					
対麻痺							1 (0.4)					
腓骨神経麻痺										1 (0.6)		
感覚消失										1 (0.6)		
視床出血										1 (0.6)		
第７脳神経麻痺										1 (0.6)		
声帯麻痺							1 (0.4)					
血液およびリンパ系障害	57 (22.4)	17 (6.7)		33 (21.7)	7 (4.6)		80 (34.6)	30 (13.0)		74 (44.6)	28 (16.9)	
貧血	50 (19.7)	17 (6.7)		28 (18.4)	7 (4.6)		74 (32.0)	28 (12.1)		65 (39.2)	24 (14.5)	
リンパ球減少症	2 (0.8)			2 (1.3)			1 (0.4)	1 (0.4)				
血小板減少症	3 (1.2)			1 (0.7)			2 (0.9)			9 (5.4)	4 (2.4)	
リンパ節症	2 (0.8)			1 (0.7)								
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)			1 (0.7)			1 (0.4)					
リンパ節痛	1 (0.4)			1 (0.7)			1 (0.4)					
小球性貧血	2 (0.8)											
好中球減少症	2 (0.8)						2 (0.9)			3 (1.8)	1 (0.6)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
好酸球増加症				1 (0.7)								
内出血発生の増加傾向				1 (0.7)								
白血球増加症	1 (0.4)						1 (0.4)	1 (0.4)				
白血球減少症	1 (0.4)									4 (2.4)		
骨髄障害										1 (0.6)		
出血性素因							1 (0.4)					
正色素性正球性貧血							1 (0.4)					
赤血球増加症										1 (0.6)		
血管障害	53 (20.9)	10 (3.9)		26 (17.1)	3 (2.0)		34 (14.7)	8 (3.5)		23 (13.9)	6 (3.6)	
高血圧	23 (9.1)	7 (2.8)		12 (7.9)	2 (1.3)		17 (7.4)	7 (3.0)		11 (6.6)	5 (3.0)	
低血圧	16 (6.3)	1 (0.4)		6 (3.9)			6 (2.6)	1 (0.4)				
ほてり	3 (1.2)			4 (2.6)			2 (0.9)					
潮紅	3 (1.2)			3 (2.0)						2 (1.2)		
深部静脈血栓症	1 (0.4)	1 (0.4)		2 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.6)		
血腫	2 (0.8)			1 (0.7)						2 (1.2)		
リンパ浮腫	1 (0.4)			1 (0.7)			3 (1.3)			3 (1.8)		
大静脈血栓症	2 (0.8)											
動脈硬化症	1 (0.4)											
動静脈瘻	1 (0.4)											
高血圧クリーゼ				1 (0.7)	1 (0.7)							
末梢性虚血	1 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
静脈穿刺不良	1 (0.4)											
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.4)											
表在性血栓性静脈炎	1 (0.4)											
大静脈塞栓症	1 (0.4)											
静脈血栓症	1 (0.4)	1 (0.4)										
動脈狭窄							1 (0.4)					
循環虚脱										1 (0.6)	1 (0.6)	
塞栓症							1 (0.4)			1 (0.6)		
充血							1 (0.4)					
高血圧緊急症							1 (0.4)					
起立性低血圧										1 (0.6)		
蒼白							1 (0.4)			1 (0.6)		
静脈炎							2 (0.9)					
血栓症							1 (0.4)					
精神障害	55 (21.7)	2 (0.8)		23 (15.1)		1 (0.7)	38 (16.5)	1 (0.4)		30 (18.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
不眠症	17 (6.7)			11 (7.2)			15 (6.5)			11 (6.6)		
不安	21 (8.3)			6 (3.9)			12 (5.2)			8 (4.8)		
うつ病	12 (4.7)			5 (3.3)			4 (1.7)			8 (4.8)		
錯乱状態	2 (0.8)			5 (3.3)			5 (2.2)			2 (1.2)		
激越	3 (1.2)	1 (0.4)		3 (2.0)			1 (0.4)					
譫妄	2 (0.8)			2 (1.3)			4 (1.7)			1 (0.6)	1 (0.6)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
易刺激性	3 (1.2)			1 (0.7)						1 (0.6)		
精神状態変化	3 (1.2)	1 (0.4)		1 (0.7)			1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.6)		
幻覚	2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		
リビドー減退	3 (1.2)											
感情障害	2 (0.8)						1 (0.4)			1 (0.6)		
失見当識	2 (0.8)						1 (0.4)					
落ち着きのなさ	2 (0.8)											
自殺既遂				1 (0.7)		1 (0.7)				1 (0.6)		1 (0.6)
睡眠異常	1 (0.4)											
多幸気分	1 (0.4)											
幻視				1 (0.7)								
精神障害	1 (0.4)											
気分変化	1 (0.4)						4 (1.7)					
気分動揺	1 (0.4)											
神経過敏	1 (0.4)											
人格変化				1 (0.7)								
感情不安定							1 (0.4)					
攻撃性							1 (0.4)					
歯ぎしり										1 (0.6)		
抑うつ気分										1 (0.6)		
心因性疼痛障害							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腎および尿路障害	40 (15.7)	6 (2.4)		35 (23.0)	10 (6.6)		41 (17.7)	9 (3.9)	1 (0.4)	32 (19.3)	8 (4.8)	
頻尿	10 (3.9)			5 (3.3)			5 (2.2)			8 (4.8)		
急性腎不全	5 (2.0)	3 (1.2)		6 (3.9)	4 (2.6)		2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (2.4)	3 (1.8)	
蛋白尿	1 (0.4)			5 (3.3)	1 (0.7)		8 (3.5)	1 (0.4)		5 (3.0)	2 (1.2)	
腎不全	1 (0.4)	1 (0.4)		5 (3.3)	2 (1.3)		1 (0.4)					
尿閉	4 (1.6)			2 (1.3)			3 (1.3)	1 (0.4)		3 (1.8)		
排尿困難	2 (0.8)			3 (2.0)			4 (1.7)	1 (0.4)		2 (1.2)		
血尿	3 (1.2)			2 (1.3)	1 (0.7)		8 (3.5)	1 (0.4)		3 (1.8)		
夜間頻尿	4 (1.6)			1 (0.7)			5 (2.2)			1 (0.6)		
腎機能障害				4 (2.6)	1 (0.7)		1 (0.4)	1 (0.4)		2 (1.2)		
腎損傷	2 (0.8)			1 (0.7)			1 (0.4)					
尿失禁	2 (0.8)			1 (0.7)			1 (0.4)	1 (0.4)		2 (1.2)		
慢性腎臓病	1 (0.4)			1 (0.7)						1 (0.6)	1 (0.6)	
失禁	2 (0.8)									1 (0.6)	1 (0.6)	
閉塞性尿路疾患	1 (0.4)			1 (0.7)								
尿細管間質性腎炎	2 (0.8)	1 (0.4)										
排尿躊躇	1 (0.4)			1 (0.7)			1 (0.4)					
尿流量減少	2 (0.8)											
膀胱痛				1 (0.7)								
膀胱痙縮				1 (0.7)								
着色尿	1 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿意切迫				1 (0.7)			3 (1.3)					
腎結石症				1 (0.7)	1 (0.7)		3 (1.3)	2 (0.9)		1 (0.6)	1 (0.6)	
中毒性ネフロパシー				1 (0.7)								
多尿				1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		
腎腫瘤	1 (0.4)	1 (0.4)										
腎臓痛				1 (0.7)			1 (0.4)					
有痛性排尿困難	1 (0.4)											
切迫性尿失禁	1 (0.4)											
尿路閉塞	1 (0.4)											
非感染性膀胱炎							1 (0.4)			2 (1.2)		
糖尿							2 (0.9)					
緊張性膀胱										1 (0.6)		
腎仙痛							1 (0.4)	1 (0.4)				
腎尿細管壊死							1 (0.4)	1 (0.4)				
尿路痛							1 (0.4)			1 (0.6)		
傷害、中毒および処置合併症	37 (14.6)	6 (2.4)		28 (18.4)	5 (3.3)		25 (10.8)	4 (1.7)		18 (10.8)	3 (1.8)	
注入に伴う反応	8 (3.1)			5 (3.3)								
転倒	3 (1.2)			3 (2.0)	1 (0.7)		2 (0.9)			2 (1.2)		
裂傷	3 (1.2)			3 (2.0)								
処置による疼痛	1 (0.4)			4 (2.6)	1 (0.7)		3 (1.3)					
挫傷	2 (0.8)			2 (1.3)			4 (1.7)			2 (1.2)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯牙破折	1 (0.4)			2 (1.3)						1 (0.6)	1 (0.6)	
鎖骨骨折	2 (0.8)											
上顎炎	1 (0.4)			1 (0.7)								
上腕骨骨折	2 (0.8)	1 (0.4)										
関節損傷	1 (0.4)			1 (0.7)			1 (0.4)					
放射線皮膚損傷	1 (0.4)			1 (0.7)								
皮膚擦過傷	1 (0.4)			1 (0.7)								
創合併症	2 (0.8)	1 (0.4)										
術後貧血	1 (0.4)											
吻合部出血				1 (0.7)								
足関節部骨折	1 (0.4)											
節足動物咬傷	1 (0.4)									4 (2.4)		
造影剤反応	1 (0.4)						1 (0.4)					
薬剤誤投与				1 (0.7)	1 (0.7)							
耳擦過傷	1 (0.4)											
気管内挿管合併症	1 (0.4)											
擦過傷				1 (0.7)								
骨折	1 (0.4)	1 (0.4)										
胃腸吻合合併症				1 (0.7)								
切開部位痛				1 (0.7)			1 (0.4)					
関節脱臼				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
靭帯捻挫	1 (0.4)						1 (0.4)					
眼窩周囲血腫				1 (0.7)								
処置後合併症	1 (0.4)	1 (0.4)										
処置後出血	1 (0.4)	1 (0.4)										
処置による悪心				1 (0.7)								
肋骨骨折	1 (0.4)						3 (1.3)					
皮膚創傷				1 (0.7)								
脊椎圧迫骨折				1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.4)					
脊椎骨折				1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.4)	1 (0.4)				
サンバーン	1 (0.4)											
熱傷				1 (0.7)								
各種物質毒性	1 (0.4)	1 (0.4)								1 (0.6)		
創傷	1 (0.4)						4 (1.7)			2 (1.2)		
事故										1 (0.6)		
節足動物刺傷										1 (0.6)		
頚椎骨折							1 (0.4)	1 (0.4)				
大腿骨骨折							1 (0.4)			1 (0.6)	1 (0.6)	
仙骨骨折										1 (0.6)	1 (0.6)	
手骨折							1 (0.4)					
瘢痕ヘルニア							2 (0.9)	1 (0.4)				
四肢損傷										1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
下肢骨折							1 (0.4)	1 (0.4)				
過量投与										1 (0.6)		
放射線損傷										1 (0.6)		
交通事故							1 (0.4)					
外傷性潰瘍										2 (1.2)		
上肢骨折										1 (0.6)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	37 (14.6)	25 (9.8)	5 (2.0)	26 (17.1)	10 (6.6)	3 (2.0)	23 (10.0)	9 (3.9)	10 (4.3)	17 (10.2)	4 (2.4)	10 (6.0)
悪性新生物進行	13 (5.1)	8 (3.1)	5 (2.0)	9 (5.9)	4 (2.6)	3 (2.0)	13 (5.6)	3 (1.3)	10 (4.3)	11 (6.6)	1 (0.6)	10 (6.0)
腫瘍疼痛	8 (3.1)	2 (0.8)		3 (2.0)	1 (0.7)					4 (2.4)	3 (1.8)	
中枢神経系転移	6 (2.4)	5 (2.0)										
癌疼痛	2 (0.8)	2 (0.8)		2 (1.3)	2 (1.3)		1 (0.4)			1 (0.6)		
遠隔転移を伴う腎細胞癌	2 (0.8)	2 (0.8)		2 (1.3)	2 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)				
基底細胞癌				3 (2.0)						1 (0.6)		
転移部痛	2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.7)			1 (0.4)					
膵転移	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.7)	1 (0.7)							
扁平上皮癌				2 (1.3)								
良性新生物	1 (0.4)	1 (0.4)										
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.4)	1 (0.4)										
口唇扁平上皮癌				1 (0.7)								
脂肪腫				1 (0.7)								
肺腺癌				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
悪性黒色腫	1 (0.4)	1 (0.4)										
表皮内悪性黒色腫				1 (0.7)								
メラノサイト性母斑				1 (0.7)			1 (0.4)					
副腎転移	1 (0.4)	1 (0.4)										
骨転移	1 (0.4)	1 (0.4)					1 (0.4)	1 (0.4)				
肺転移	1 (0.4)	1 (0.4)					1 (0.4)					
新生物				1 (0.7)								
悪性新生物	1 (0.4)	1 (0.4)										
新生物腫脹				1 (0.7)								
脂漏性角化症				1 (0.7)								
十二指腸新生物							1 (0.4)	1 (0.4)				
癌性リンパ管症							1 (0.4)	1 (0.4)				
脊椎転移							1 (0.4)	1 (0.4)				
遠隔転移を伴う新生物							2 (0.9)	1 (0.4)				
食道腺癌										1 (0.6)	1 (0.6)	
眼障害	31 (12.2)	1 (0.4)		26 (17.1)	1 (0.7)		26 (11.3)			14 (8.4)		
眼乾燥	6 (2.4)			4 (2.6)			5 (2.2)			1 (0.6)		
流涙増加	5 (2.0)			4 (2.6)			4 (1.7)			2 (1.2)		
霧視	7 (2.8)			1 (0.7)			2 (0.9)			1 (0.6)		
視力障害	4 (1.6)			2 (1.3)			2 (0.9)			6 (3.6)		
複視				4 (2.6)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
白内障	1 (0.4)			2 (1.3)	1 (0.7)		1 (0.4)					
眼の障害	2 (0.8)			1 (0.7)								
結膜出血				2 (1.3)						1 (0.6)		
眼痛	1 (0.4)			1 (0.7)								
眼そう痒症	2 (0.8)						1 (0.4)			1 (0.6)		
眼瞼浮腫	1 (0.4)			1 (0.7)			2 (0.9)			1 (0.6)		
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)			1 (0.7)			3 (1.3)			1 (0.6)		
視力低下	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		
硝子体剥離	2 (0.8)											
眼瞼炎	1 (0.4)											
失明	1 (0.4)						1 (0.4)					
霰粒腫				1 (0.7)								
結膜充血	1 (0.4)											
角膜障害	1 (0.4)											
眼出血				1 (0.7)								
眼刺激	1 (0.4)						1 (0.4)					
眼球浮腫	1 (0.4)											
眼瞼下垂	1 (0.4)											
緑内障	1 (0.4)											
虹彩毛様体炎	1 (0.4)											
角膜炎				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
涙器障害				1 (0.7)								
眼充血	1 (0.4)						1 (0.4)					
眼傍結合織炎	1 (0.4)											
羞明	1 (0.4)											
瞼裂斑	1 (0.4)											
翼状片	1 (0.4)											
硝子体浮遊物				1 (0.7)			1 (0.4)					
硝子体出血	1 (0.4)											
眼球乾燥症				1 (0.7)								
眼瞼紅斑							1 (0.4)					
眼脂							1 (0.4)					
眼部腫脹							2 (0.9)			1 (0.6)		
眼瞼刺激							1 (0.4)					
眼窩浮腫							1 (0.4)					
眼窩脂肪ヘルニア							1 (0.4)					
網膜血管障害							1 (0.4)					
心臓障害	28 (11.0)	9 (3.5)		14 (9.2)	5 (3.3)	2 (1.3)	14 (6.1)	5 (2.2)	1 (0.4)	17 (10.2)	10 (6.0)	
狭心症	5 (2.0)	1 (0.4)		2 (1.3)	1 (0.7)					1 (0.6)	1 (0.6)	
動悸	6 (2.4)			1 (0.7)			4 (1.7)			1 (0.6)		
心房細動	2 (0.8)	1 (0.4)		4 (2.6)	1 (0.7)		3 (1.3)	2 (0.9)		4 (2.4)	3 (1.8)	
心筋梗塞	2 (0.8)	2 (0.8)		4 (2.6)	3 (2.0)	1 (0.7)				1 (0.6)	1 (0.6)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
頻脈	5 (2.0)	1 (0.4)		1 (0.7)			4 (1.7)			1 (0.6)		
徐脈	3 (1.2)			2 (1.3)								
心不全	1 (0.4)			3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)				3 (1.8)	2 (1.2)	
洞性徐脈	3 (1.2)											
急性冠動脈症候群	2 (0.8)	2 (0.8)										
心房粗動				2 (1.3)						1 (0.6)	1 (0.6)	
急性心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.4)										
房室ブロック				1 (0.7)	1 (0.7)							
心停止	1 (0.4)	1 (0.4)								1 (0.6)	1 (0.6)	
うっ血性心不全	1 (0.4)						1 (0.4)	1 (0.4)		2 (1.2)	1 (0.6)	
心粗動	1 (0.4)									1 (0.6)		
心臓内血栓				1 (0.7)								
左室機能不全	1 (0.4)	1 (0.4)								1 (0.6)	1 (0.6)	
頻脈性不整脈				1 (0.7)						1 (0.6)		
第一度房室ブロック										1 (0.6)		
慢性心不全							1 (0.4)	1 (0.4)				
心肺停止							1 (0.4)		1 (0.4)			
心嚢液貯留							3 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.6)		
洞性頻脈							1 (0.4)					
上室性頻脈										1 (0.6)	1 (0.6)	
心室性期外収縮										1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
内分泌障害	30 (11.8)	3 (1.2)		10 (6.6)	1 (0.7)		5 (2.2)	1 (0.4)		4 (2.4)		
甲状腺機能低下症	22 (8.7)	1 (0.4)		6 (3.9)			2 (0.9)			4 (2.4)		
甲状腺機能亢進症	9 (3.5)						1 (0.4)					
副腎機能不全	4 (1.6)	2 (0.8)		3 (2.0)	1 (0.7)		1 (0.4)	1 (0.4)				
下垂体炎	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.7)								
クッシング症候群				1 (0.7)								
性腺機能低下	1 (0.4)											
下垂体過形成	1 (0.4)											
甲状腺炎	1 (0.4)											
慢性甲状腺炎	1 (0.4)											
副甲状腺機能亢進症							1 (0.4)					
生殖系および乳房障害	11 (4.3)	2 (0.8)		13 (8.6)			7 (3.0)			6 (3.6)		
勃起不全	1 (0.4)			2 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.6)		
骨盤痛	2 (0.8)	2 (0.8)		1 (0.7)						1 (0.6)		
良性前立腺肥大症				2 (1.3)								
乳頭痛				2 (1.3)								
陰部そう痒症				2 (1.3)								
亀頭包皮炎				1 (0.7)								
乳房不快感				1 (0.7)								
乳房うっ滞	1 (0.4)											
乳房痛				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
乳房圧痛	1 (0.4)											
性器不快感				1 (0.7)								
性器発疹	1 (0.4)											
女性化乳房				1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		
月経過多	1 (0.4)											
乳頭障害	1 (0.4)											
性器浮腫				1 (0.7)								
卵巣嚢胞	1 (0.4)											
陰茎痛	1 (0.4)											
前立腺障害				1 (0.7)								
前立腺腫大				1 (0.7)								
陰嚢痛	1 (0.4)											
精巣浮腫	1 (0.4)											
腟出血	1 (0.4)						1 (0.4)					
不規則月経							1 (0.4)					
陰茎浮腫										1 (0.6)		
会陰痛										1 (0.6)		
精巣腫脹							1 (0.4)					
腟分泌物							1 (0.4)					
外陰嚢胞										1 (0.6)		
外陰腟不快感							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
外陰腟乾燥							1 (0.4)					
耳および迷路障害	11 (4.3)			8 (5.3)			9 (3.9)			7 (4.2)		
耳鳴	6 (2.4)			2 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.6)		
回転性めまい	2 (0.8)			3 (2.0)			6 (2.6)			3 (1.8)		
耳そう痒症	1 (0.4)			1 (0.7)								
耳痛	1 (0.4)						3 (1.3)			2 (1.2)		
中耳の炎症				1 (0.7)								
乗物酔い	1 (0.4)											
鼓膜穿孔				1 (0.7)								
耳不快感							2 (0.9)					
聴力低下										1 (0.6)		
免疫系障害	17 (6.7)	1 (0.4)		2 (1.3)			2 (0.9)			3 (1.8)		
過敏症	10 (3.9)			2 (1.3)			2 (0.9)			2 (1.2)		
季節性アレルギー	6 (2.4)											
アナフィラキシー反応	1 (0.4)	1 (0.4)										
食物アレルギー	1 (0.4)											
薬物過敏症										1 (0.6)		
肝胆道系障害	6 (2.4)	3 (1.2)		5 (3.3)	2 (1.3)		6 (2.6)	3 (1.3)		6 (3.6)	1 (0.6)	
胆嚢炎	1 (0.4)			1 (0.7)			1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.6)		
肝機能異常	1 (0.4)			1 (0.7)						1 (0.6)		
脂肪肝	1 (0.4)			1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
自己免疫性肝炎				1 (0.7)	1 (0.7)							
胆汁うっ滞	1 (0.4)	1 (0.4)										
肝臓痛	1 (0.4)	1 (0.4)										
肝細胞損傷				1 (0.7)	1 (0.7)							
高ビリルビン血症	1 (0.4)											
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.4)	1 (0.4)										
門脈圧亢進症	1 (0.4)	1 (0.4)										
胆管閉塞							1 (0.4)	1 (0.4)				
胆石症										1 (0.6)		
薬物性肝障害										1 (0.6)	1 (0.6)	
胆嚢痛							2 (0.9)	1 (0.4)				
肝腫大										1 (0.6)		
黄疸										1 (0.6)		
肝障害							2 (0.9)					
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.8)			1 (0.7)			1 (0.4)					
包茎	1 (0.4)			1 (0.7)								
表皮母斑	1 (0.4)											
陰嚢水瘤							1 (0.4)					
不明										1 (0.6)		
不明										1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.54 を改変］

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	17	17	17	20	20	20	10	10	10	16	16	16
全体	16 (94.1)	9 (52.9)	0 (0.0)	20 (100.0)	12 (60.0)	1 (5.0)	10 (100.0)	8 (80.0)	0 (0.0)	16 (100.0)	10 (62.5)	0 (0.0)
臨床検査	12 (70.6)	7 (41.2)		13 (65.0)	5 (25.0)		9 (90.0)	1 (10.0)		16 (100.0)	1 (6.3)	
リンパ球数減少	3 (17.6)	2 (11.8)		4 (20.0)	1 (5.0)		1 (10.0)			2 (12.5)	1 (6.3)	
血中クレアチニン増加	4 (23.5)			1 (5.0)						4 (25.0)		
血小板数減少	4 (23.5)	1 (5.9)		1 (5.0)			3 (30.0)	1 (10.0)		11 (68.8)		
体重減少	4 (23.5)			1 (5.0)			2 (20.0)			2 (12.5)		
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (17.6)	1 (5.9)		1 (5.0)			1 (10.0)			2 (12.5)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)			2 (10.0)	1 (5.0)		2 (20.0)			2 (12.5)		
白血球数減少	3 (17.6)						1 (10.0)			3 (18.8)	1 (6.3)	
アミラーゼ増加	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.0)	1 (5.0)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				2 (10.0)			2 (20.0)			4 (25.0)		
血圧上昇	1 (5.9)			1 (5.0)						1 (6.3)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.0)						1 (6.3)		
リパーゼ増加	2 (11.8)	2 (11.8)								1 (6.3)		
好中球数減少	1 (5.9)			1 (5.0)						2 (12.5)	1 (6.3)	
体重増加				2 (10.0)	1 (5.0)							
血中ビリルビン増加				1 (5.0)								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1 (5.0)	1 (5.0)		1 (10.0)			1 (6.3)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.9)											
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中トリグリセリド増加				1 (5.0)								
肝酵素上昇				1 (5.0)								
白血球数増加				1 (5.0)								
血中コレステロール増加							4 (40.0)			3 (18.8)		
血中フィブリノゲン増加										1 (6.3)		
Ｃ－反応性蛋白増加										1 (6.3)		
胸部Ｘ線異常										1 (6.3)		
尿中ブドウ糖陽性										1 (6.3)		
グリコヘモグロビン増加										1 (6.3)		
脂質増加							1 (10.0)					
血小板数増加										1 (6.3)		
血小板クリット増加							1 (10.0)					
感染症および寄生虫症	9 (52.9)			13 (65.0)	1 (5.0)		7 (70.0)			13 (81.3)	2 (12.5)	
鼻咽頭炎	6 (35.3)			6 (30.0)			4 (40.0)			4 (25.0)		
上気道感染	1 (5.9)			2 (10.0)			1 (10.0)			1 (6.3)		
尿路感染				3 (15.0)								
帯状疱疹	1 (5.9)			1 (5.0)			1 (10.0)					
歯周炎	2 (11.8)						1 (10.0)					
肺炎				2 (10.0)	1 (5.0)					1 (6.3)	1 (6.3)	
足部白癬	2 (11.8)											
気管支肺炎				1 (5.0)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
結膜炎	1 (5.9)									1 (6.3)		
膀胱炎				1 (5.0)								
毛包炎				1 (5.0)						2 (12.5)		
胃腸炎				1 (5.0)								
肺感染				1 (5.0)								
骨髄炎	1 (5.9)											
爪囲炎				1 (5.0)			1 (10.0)					
気道感染				1 (5.0)								
副鼻腔炎				1 (5.0)						2 (12.5)		
蜂巣炎										1 (6.3)	1 (6.3)	
細菌性膀胱炎										1 (6.3)		
歯肉炎							2 (20.0)					
麦粒腫							1 (10.0)					
口腔カンジダ症							1 (10.0)			1 (6.3)		
口腔ヘルペス										1 (6.3)		
細菌性肺炎										1 (6.3)		
マイコプラズマ性肺炎										1 (6.3)		
敗血症										1 (6.3)	1 (6.3)	
皮膚感染							1 (10.0)					
胃腸障害	9 (52.9)			12 (60.0)	1 (5.0)		10 (100.0)	1 (10.0)		12 (75.0)	1 (6.3)	
下痢	2 (11.8)			6 (30.0)	1 (5.0)		3 (30.0)			3 (18.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
悪心	3 (17.6)			4 (20.0)			2 (20.0)			6 (37.5)		
嘔吐	2 (11.8)			4 (20.0)						1 (6.3)		
口内炎	2 (11.8)			3 (15.0)			9 (90.0)	1 (10.0)		11 (68.8)	1 (6.3)	
齲歯	3 (17.6)									1 (6.3)		
腹部膨満	1 (5.9)			1 (5.0)								
便秘	1 (5.9)			1 (5.0)			2 (20.0)			3 (18.8)		
大腸炎				1 (5.0)								
消化不良				1 (5.0)								
腸炎				1 (5.0)								
変色便	1 (5.9)											
軟便				1 (5.0)								
歯肉痛	1 (5.9)											
痔核				1 (5.0)			1 (10.0)					
口腔知覚不全	1 (5.9)											
口の錯感覚				1 (5.0)								
腹痛							1 (10.0)			1 (6.3)		
肛門の炎症										1 (6.3)		
腹水										1 (6.3)		
口唇炎							1 (10.0)					
十二指腸潰瘍							1 (10.0)					
胃炎							2 (20.0)			1 (6.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
痔出血							1 (10.0)					
歯周病										1 (6.3)		
口蓋垂炎							1 (10.0)					
代謝および栄養障害	10 (58.8)	2 (11.8)		10 (50.0)	2 (10.0)		7 (70.0)	4 (40.0)		12 (75.0)	5 (31.3)	
食欲減退	2 (11.8)	1 (5.9)		5 (25.0)	1 (5.0)		1 (10.0)			4 (25.0)		
高尿酸血症	3 (17.6)	1 (5.9)		3 (15.0)						1 (6.3)		
高血糖	3 (17.6)			2 (10.0)			2 (20.0)	1 (10.0)		5 (31.3)	2 (12.5)	
高カリウム血症				3 (15.0)			2 (20.0)	1 (10.0)				
高トリグリセリド血症	3 (17.6)	1 (5.9)					4 (40.0)	1 (10.0)		5 (31.3)	2 (12.5)	
低アルブミン血症	2 (11.8)			1 (5.0)						2 (12.5)	1 (6.3)	
脂質異常症	1 (5.9)			1 (5.0)						1 (6.3)		
低リン酸血症	1 (5.9)			1 (5.0)			1 (10.0)	1 (10.0)				
脱水				1 (5.0)						1 (6.3)		
耐糖能障害				1 (5.0)			1 (10.0)					
高カルシウム血症	1 (5.9)											
低血糖症				1 (5.0)	1 (5.0)							
糖尿病							1 (10.0)	1 (10.0)				
高コレステロール血症										1 (6.3)		
低ナトリウム血症							1 (10.0)	1 (10.0)				
皮膚および皮下組織障害	8 (47.1)			11 (55.0)			9 (90.0)			12 (75.0)	1 (6.3)	
発疹	4 (23.5)			6 (30.0)			4 (40.0)			3 (18.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
そう痒症	2 (11.8)			4 (20.0)			2 (20.0)			5 (31.3)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (11.8)			2 (10.0)			3 (30.0)			3 (18.8)		
水疱性皮膚炎	2 (11.8)											
皮膚乾燥				2 (10.0)			4 (40.0)			2 (12.5)		
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.9)						1 (10.0)					
皮脂欠乏性湿疹				1 (5.0)								
多形紅斑				1 (5.0)						1 (6.3)		
爪破損				1 (5.0)			3 (30.0)			1 (6.3)		
斑状丘疹状皮疹				1 (5.0)								
脂漏性皮膚炎				1 (5.0)								
皮膚剥脱	1 (5.9)											
皮膚硬結				1 (5.0)								
中毒性皮疹				1 (5.0)								
蕁麻疹	1 (5.9)									1 (6.3)		
脱毛症							1 (10.0)					
薬疹										1 (6.3)	1 (6.3)	
爪甲脱落症							1 (10.0)					
爪軟化症										1 (6.3)		
丘疹										1 (6.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (29.4)			12 (60.0)			6 (60.0)			12 (75.0)	1 (6.3)	
倦怠感	2 (11.8)			6 (30.0)			1 (10.0)			3 (18.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発熱	4 (23.5)			4 (20.0)			5 (50.0)			4 (25.0)		
疲労	4 (23.5)			3 (15.0)						6 (37.5)	1 (6.3)	
末梢性浮腫				2 (10.0)			3 (30.0)			6 (37.5)		
悪寒				1 (5.0)			1 (10.0)					
冷感				1 (5.0)								
注入部位血管外漏出				1 (5.0)								
注射部位反応	1 (5.9)											
疼痛				1 (5.0)								
胸部不快感							1 (10.0)					
顔面浮腫										1 (6.3)		
限局性浮腫										1 (6.3)		
粘膜の炎症										1 (6.3)		
筋骨格系および結合組織障害	5 (29.4)			9 (45.0)			2 (20.0)			6 (37.5)		
筋肉痛	1 (5.9)			5 (25.0)						1 (6.3)		
背部痛	2 (11.8)			1 (5.0)			1 (10.0)			4 (25.0)		
関節痛	1 (5.9)			1 (5.0)								
関節周囲炎	1 (5.9)			1 (5.0)								
関節炎	1 (5.9)											
骨痛	1 (5.9)											
側腹部痛	1 (5.9)											
鼠径部痛	1 (5.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
椎間板突出				1 (5.0)								
四肢不快感				1 (5.0)								
筋痙縮				1 (5.0)								
筋骨格系胸痛	1 (5.9)											
筋骨格不快感				1 (5.0)								
筋骨格痛	1 (5.9)											
頚部腫瘤				1 (5.0)								
変形性関節症				1 (5.0)								
変形性脊椎症				1 (5.0)								
頚部痛							1 (10.0)					
顎骨壊死							1 (10.0)					
四肢痛										1 (6.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (41.2)			6 (30.0)			7 (70.0)	1 (10.0)		11 (68.8)	1 (6.3)	
咳嗽	4 (23.5)			2 (10.0)						2 (12.5)		
発声障害	2 (11.8)			1 (5.0)						4 (25.0)		
呼吸困難	1 (5.9)			2 (10.0)						3 (18.8)		
無気肺				2 (10.0)						1 (6.3)		
間質性肺疾患	1 (5.9)			1 (5.0)			2 (20.0)	1 (10.0)		5 (31.3)	1 (6.3)	
器質化肺炎				1 (5.0)								
胸水				1 (5.0)						1 (6.3)		
湿性咳嗽				1 (5.0)			1 (10.0)			2 (12.5)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺出血				1 (5.0)								
鼻出血							3 (30.0)			1 (6.3)		
喀血										1 (6.3)		
喉頭痛										1 (6.3)		
口腔咽頭痛							1 (10.0)					
肺臓炎							3 (30.0)			2 (12.5)		
上気道の炎症										1 (6.3)		
上気道咳症候群							1 (10.0)					
傷害、中毒および処置合併症	4 (23.5)			6 (30.0)			1 (10.0)			1 (6.3)		
転倒	2 (11.8)			1 (5.0)			1 (10.0)					
注入に伴う反応	1 (5.9)			1 (5.0)								
吻合部出血				1 (5.0)								
挫傷				1 (5.0)								
気管内挿管合併症	1 (5.9)											
擦過傷				1 (5.0)								
胃腸吻合合併症				1 (5.0)								
処置による疼痛				1 (5.0)								
創合併症	1 (5.9)											
過量投与										1 (6.3)		
神経系障害	5 (29.4)			5 (25.0)			3 (30.0)			7 (43.8)		
浮動性めまい	2 (11.8)			2 (10.0)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
頭痛	2 (11.8)			1 (5.0)			2 (20.0)			4 (25.0)		
味覚異常	1 (5.9)			1 (5.0)			2 (20.0)			2 (12.5)		
頭蓋内出血	1 (5.9)			1 (5.0)								
感覚鈍麻	1 (5.9)			1 (5.0)			1 (10.0)					
知覚過敏	1 (5.9)											
意識消失	1 (5.9)											
第６脳神経麻痺	1 (5.9)											
大脳静脈血栓症							1 (10.0)					
末梢性感覚ニューロパチー										1 (6.3)		
視床出血										1 (6.3)		
血液およびリンパ系障害	4 (23.5)	1 (5.9)		5 (25.0)	2 (10.0)		6 (60.0)	1 (10.0)		8 (50.0)	1 (6.3)	
貧血	4 (23.5)	1 (5.9)		4 (20.0)	2 (10.0)		6 (60.0)	1 (10.0)		8 (50.0)	1 (6.3)	
鉄欠乏性貧血				1 (5.0)								
好中球減少症							1 (10.0)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (23.5)	4 (23.5)		3 (15.0)	2 (10.0)		3 (30.0)	2 (20.0)		1 (6.3)	1 (6.3)	
癌疼痛	1 (5.9)	1 (5.9)		2 (10.0)	2 (10.0)		1 (10.0)					
中枢神経系転移	2 (11.8)	2 (11.8)										
肺腺癌				1 (5.0)								
悪性新生物進行	1 (5.9)	1 (5.9)					1 (10.0)	1 (10.0)				
腫瘍疼痛				1 (5.0)						1 (6.3)	1 (6.3)	
遠隔転移を伴う新生物							1 (10.0)	1 (10.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
転移部痛							1 (10.0)					
血管障害	3 (17.6)			4 (20.0)	1 (5.0)		4 (40.0)	2 (20.0)		4 (25.0)	1 (6.3)	
高血圧	2 (11.8)			3 (15.0)	1 (5.0)		4 (40.0)	2 (20.0)		3 (18.8)	1 (6.3)	
潮紅				1 (5.0)								
低血圧	1 (5.9)											
ほてり							1 (10.0)					
高血圧緊急症							1 (10.0)					
リンパ浮腫										1 (6.3)		
眼障害				5 (25.0)	1 (5.0)		2 (20.0)			1 (6.3)		
白内障				1 (5.0)	1 (5.0)							
結膜出血				1 (5.0)						1 (6.3)		
複視				1 (5.0)								
眼乾燥				1 (5.0)								
眼痛				1 (5.0)								
角膜炎				1 (5.0)								
眼脂							1 (10.0)					
眼そう痒症							1 (10.0)					
眼瞼浮腫							1 (10.0)					
眼窩脂肪ヘルニア							1 (10.0)					
眼窩周囲浮腫							1 (10.0)					
網膜血管障害							1 (10.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腎および尿路障害	1 (5.9)			4 (20.0)	1 (5.0)		3 (30.0)	2 (20.0)		6 (37.5)	2 (12.5)	
蛋白尿				2 (10.0)	1 (5.0)		2 (20.0)	1 (10.0)		5 (31.3)	2 (12.5)	
腎機能障害				2 (10.0)			1 (10.0)	1 (10.0)		1 (6.3)		
血尿	1 (5.9)						1 (10.0)					
夜間頻尿	1 (5.9)											
心臓障害	1 (5.9)			2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)				1 (6.3)		
狭心症				1 (5.0)								
心房細動				1 (5.0)								
心不全				1 (5.0)		1 (5.0)						
心臓内血栓				1 (5.0)								
心筋梗塞				1 (5.0)	1 (5.0)							
洞性徐脈	1 (5.9)											
頻脈性不整脈				1 (5.0)								
動悸										1 (6.3)		
耳および迷路障害	1 (5.9)			2 (10.0)								
耳鳴	1 (5.9)			1 (5.0)								
回転性めまい				1 (5.0)								
肝胆道系障害	1 (5.9)			2 (10.0)			2 (20.0)			2 (12.5)	1 (6.3)	
肝機能異常	1 (5.9)			1 (5.0)						1 (6.3)		
胆嚢炎				1 (5.0)								
薬物性肝障害										1 (6.3)	1 (6.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝障害							2 (20.0)					
精神障害				3 (15.0)			1 (10.0)			4 (25.0)		
譫妄				2 (10.0)								
不眠症				2 (10.0)			1 (10.0)			4 (25.0)		
幻覚				1 (5.0)								
内分泌障害	2 (11.8)									1 (6.3)		
甲状腺機能亢進症	1 (5.9)											
甲状腺機能低下症	1 (5.9)									1 (6.3)		
慢性甲状腺炎	1 (5.9)											
生殖系および乳房障害				2 (10.0)			1 (10.0)					
良性前立腺肥大症				1 (5.0)								
乳頭痛				1 (5.0)								
女性化乳房							1 (10.0)					
免疫系障害	1 (5.9)											
過敏症	1 (5.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-10］

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	254	254	254	152	152	152	231	231	231	166	166	166
全体	200 (78.7)	51 (20.1)	0 (0.0)	119 (78.3)	25 (16.4)	0 (0.0)	199 (86.1)	81 (35.1)	2 (0.9)	150 (90.4)	64 (38.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	126 (49.6)	11 (4.3)		68 (44.7)	4 (2.6)		125 (54.1)	12 (5.2)		98 (59.0)	19 (11.4)	
疲労	87 (34.3)	7 (2.8)		47 (30.9)	3 (2.0)		68 (29.4)	2 (0.9)		66 (39.8)	9 (5.4)	
発熱	24 (9.4)			10 (6.6)			21 (9.1)	1 (0.4)		16 (9.6)	1 (0.6)	
末梢性浮腫	12 (4.7)			5 (3.3)			34 (14.7)	2 (0.9)		22 (13.3)		
無力症	8 (3.1)	1 (0.4)		10 (6.6)			18 (7.8)			15 (9.0)	7 (4.2)	
悪寒	14 (5.5)			6 (3.9)			7 (3.0)			4 (2.4)		
疼痛	3 (1.2)	1 (0.4)		2 (1.3)	1 (0.7)		1 (0.4)			2 (1.2)		
倦怠感	3 (1.2)			3 (2.0)			3 (1.3)			4 (2.4)		
粘膜の炎症	8 (3.1)			3 (2.0)			50 (21.6)	7 (3.0)		25 (15.1)	5 (3.0)	
胸痛	3 (1.2)			1 (0.7)			2 (0.9)					
非心臓性胸痛	4 (1.6)											
インフルエンザ様疾患	5 (2.0)	1 (0.4)		2 (1.3)	1 (0.7)		2 (0.9)			2 (1.2)		
末梢腫脹	2 (0.8)			1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		
全身健康状態低下	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.7)	1 (0.7)							
胸部不快感	2 (0.8)			1 (0.7)			2 (0.9)			2 (1.2)		
粘膜乾燥				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
浮腫	2 (0.8)						2 (0.9)			2 (1.2)		
嚢胞							1 (0.4)					
顔面浮腫	2 (0.8)						1 (0.4)			1 (0.6)		
冷感							1 (0.4)			1 (0.6)		
歩行障害												
腋窩痛												
ヘルニア痛												
高熱												
注入部位血管外漏出												
局所腫脹				1 (0.7)								
カテーテル留置部位内出血												
カテーテル留置部位炎症												
カテーテル留置部位疼痛												
活動性低下												
熱感												
全身性浮腫	1 (0.4)											
ヘルニア												
異常高熱												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
治癒不良							1 (0.4)			1 (0.6)		
注入部位反応												
注射部位反応												
医療機器による疼痛												
多臓器不全												
小結節												
活動状態低下												
先行疾患の改善				1 (0.7)								
異物感												
温度変化不耐症	1 (0.4)											
口渇	1 (0.4)						1 (0.4)					
乾燥症				1 (0.7)			1 (0.4)					
適用部位内出血												
運動耐性低下												
顔面痛												
低体温												
限局性浮腫												
腫瘤										1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
分泌物分泌												
胃腸障害	77 (30.3)	6 (2.4)		53 (34.9)	4 (2.6)		137 (59.3)	16 (6.9)	1 (0.4)	95 (57.2)	12 (7.2)	
悪心	41 (16.1)	1 (0.4)		16 (10.5)			35 (15.2)	2 (0.9)		31 (18.7)	1 (0.6)	
下痢	26 (10.2)	2 (0.8)		24 (15.8)	3 (2.0)		46 (19.9)	2 (0.9)		38 (22.9)	3 (1.8)	
便秘	14 (5.5)	1 (0.4)		10 (6.6)			12 (5.2)			9 (5.4)		
嘔吐	15 (5.9)			9 (5.9)			19 (8.2)	1 (0.4)		17 (10.2)		
腹痛	7 (2.8)			1 (0.7)			4 (1.7)			7 (4.2)		
口内乾燥	8 (3.1)			8 (5.3)			11 (4.8)			3 (1.8)		
上腹部痛	6 (2.4)			2 (1.3)			2 (0.9)			2 (1.2)		
口内炎	6 (2.4)			2 (1.3)			72 (31.2)	10 (4.3)		45 (27.1)	7 (4.2)	
消化不良	2 (0.8)			3 (2.0)			7 (3.0)			3 (1.8)		
腹部膨満	3 (1.2)			3 (2.0)								
歯痛	1 (0.4)						2 (0.9)					
胃食道逆流性疾患	3 (1.2)											
大腸炎	3 (1.2)	2 (0.8)		4 (2.6)	1 (0.7)							
齲歯												
放屁	2 (0.8)			1 (0.7)			2 (0.9)					
下腹部痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
嚥下障害							3 (1.3)			1 (0.6)		
腹部不快感							1 (0.4)					
アフタ性口内炎				2 (1.3)			2 (0.9)			2 (1.2)	1 (0.6)	
腹水												
痔核							1 (0.4)			1 (0.6)		
メレナ				1 (0.7)								
嚥下痛												
食道炎										1 (0.6)		
口腔障害	2 (0.8)											
直腸出血							2 (0.9)	1 (0.4)				
裂肛							1 (0.4)					
肛門直腸不快感												
胃障害												
歯肉出血	1 (0.4)			1 (0.7)								
血便排泄							1 (0.4)					
大腸穿孔												
口腔内出血												
口腔粘膜紅斑				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
膵炎	1 (0.4)											
類粘膜のあれ												
口唇炎							2 (0.9)			1 (0.6)		
糖尿病性胃不全麻痺												
憩室												
腸炎												
便失禁												
変色便												
軟便												
食中毒												
胃腸障害	1 (0.4)											
消化器痛												
歯肉痛												
歯肉退縮				1 (0.7)						1 (0.6)		
舌炎							1 (0.4)					
舌痛				1 (0.7)						1 (0.6)		
吐血												
痔出血							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
イレウス												
口唇乾燥												
口唇浮腫	1 (0.4)											
口唇潰瘍										1 (0.6)		
下部消化管出血												
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)						3 (1.3)			2 (1.2)		
食道閉塞症												
食道痙攣												
口腔知覚不全	1 (0.4)						1 (0.4)					
口腔内痛							11 (4.8)			4 (2.4)		
膵機能不全	1 (0.4)											
口の錯感覚												
耳下腺腫大	1 (0.4)											
肛門周囲痛							1 (0.4)					
流涎過多												
歯の知覚過敏				1 (0.7)			1 (0.4)					
小腸閉塞							1 (0.4)	1 (0.4)				
脂肪便												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯の障害												
臍ヘルニア												
上部消化管出血												
食道静脈瘤												
腹部圧痛												
肛門出血												
肛門の炎症							1 (0.4)					
口唇のひび割れ												
十二指腸潰瘍												
おくび												
胃炎							2 (0.9)					
胃腸の炎症												
歯肉障害							1 (0.4)					
歯肉腫脹												
歯肉潰瘍										1 (0.6)		
血栓性痔核										1 (0.6)	1 (0.6)	
裂孔ヘルニア												
鼠径ヘルニア												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腸管虚血							1 (0.4)		1 (0.4)			
腸閉塞												
腹腔内出血												
大腸出血							1 (0.4)					
口唇水疱							1 (0.4)			2 (1.2)		
弛緩歯										1 (0.6)		
口腔瘻												
歯周病												
腹膜出血							1 (0.4)	1 (0.4)				
気腹												
直腸裂							1 (0.4)					
舌腫脹							1 (0.4)					
舌浮腫												
舌潰瘍							2 (0.9)					
口蓋垂炎							1 (0.4)					
筋骨格系および結合組織障害	52 (20.5)	5 (2.0)		22 (14.5)	2 (1.3)		26 (11.3)			13 (7.8)		
背部痛	3 (1.2)	1 (0.4)		4 (2.6)			2 (0.9)			2 (1.2)		
関節痛	18 (7.1)	1 (0.4)		9 (5.9)			13 (5.6)			1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
四肢痛	7 (2.8)			1 (0.7)			4 (1.7)			4 (2.4)		
筋骨格痛	5 (2.0)	1 (0.4)		1 (0.7)			2 (0.9)					
筋肉痛	20 (7.9)			3 (2.0)			3 (1.3)			2 (1.2)		
筋骨格系胸痛							2 (0.9)			1 (0.6)		
側腹部痛	1 (0.4)			1 (0.7)								
筋痙縮	4 (1.6)			3 (2.0)			1 (0.4)			2 (1.2)		
骨痛	1 (0.4)						2 (0.9)			1 (0.6)		
筋力低下	4 (1.6)	1 (0.4)										
頚部痛				1 (0.7)								
関節腫脹	2 (0.8)			5 (3.3)			1 (0.4)			1 (0.6)		
筋骨格硬直	1 (0.4)			3 (2.0)	1 (0.7)							
関節炎	2 (0.8)			3 (2.0)			1 (0.4)					
単径部痛												
病的骨折												
脊椎痛												
筋骨格不快感												
多発性関節炎	2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.7)								
腱炎				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
関節硬直										2 (1.2)		
顎骨壊死							1 (0.4)					
顎痛												
頚部腫瘤												
関節周囲炎												
筋萎縮症												
骨障害												
尾骨痛												
椎間板突出												
関節滲出液												
関節可動域低下												
脊柱後弯症												
四肢不快感												
筋炎	1 (0.4)											
変形性関節症												
骨溶解												
骨粗鬆症												
足底筋膜炎	1 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
リウマチ性多発筋痛				1 (0.7)	1 (0.7)							
乾癬性関節症				1 (0.7)								
シェーグレン症候群	1 (0.4)											
変形性脊椎症												
滑液嚢腫												
狭窄性腱鞘炎												
弾発指												
開口障害	1 (0.4)											
腋窩腫瘤												
滑液包炎												
肋軟骨炎												
痛風性関節炎												
筋緊張							1 (0.4)					
恥骨痛												
斜頸												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61 (24.0)	7 (2.8)		26 (17.1)	3 (2.0)		98 (42.4)	7 (3.0)		71 (42.8)	11 (6.6)	
咳嗽	29 (11.4)			7 (4.6)			44 (19.0)			33 (19.9)		
呼吸困難	23 (9.1)	2 (0.8)		7 (4.6)	1 (0.7)		34 (14.7)	2 (0.9)		17 (10.2)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発声障害	3 (1.2)			4 (2.6)			2 (0.9)			1 (0.6)		
喀血	2 (0.8)			1 (0.7)	1 (0.7)		2 (0.9)			1 (0.6)		
鼻閉	3 (1.2)			1 (0.7)			2 (0.9)					
胸水				1 (0.7)	1 (0.7)		2 (0.9)			2 (1.2)	1 (0.6)	
湿性咳嗽	5 (2.0)			1 (0.7)			4 (1.7)			4 (2.4)		
労作性呼吸困難	5 (2.0)	1 (0.4)		2 (1.3)			9 (3.9)			5 (3.0)		
肺臓炎	12 (4.7)	6 (2.4)		4 (2.6)			30 (13.0)	3 (1.3)		28 (16.9)	8 (4.8)	
鼻漏	2 (0.8)			1 (0.7)			4 (1.7)			3 (1.8)		
口腔咽頭痛				1 (0.7)			3 (1.3)			7 (4.2)		
鼻出血				3 (2.0)			27 (11.7)			14 (8.4)		
喘鳴	4 (1.6)						1 (0.4)			1 (0.6)		
低酸素症	2 (0.8)			1 (0.7)	1 (0.7)							
上気道咳症候群	1 (0.4)						1 (0.4)					
無気肺				1 (0.7)						1 (0.6)		
肺塞栓症							1 (0.4)					
肺出血				1 (0.7)			1 (0.4)					
気管支狭窄												
慢性閉塞性肺疾患							1 (0.4)			1 (0.6)	1 (0.6)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
間質性肺疾患	1 (0.4)			1 (0.7)			5 (2.2)	1 (0.4)		7 (4.2)	1 (0.6)	
肺浸潤												
鼻乾燥	1 (0.4)						2 (0.9)					
胸膜痛	1 (0.4)											
副鼻腔うっ血												
副鼻腔障害												
無呼吸発作												
喘息												
気管支閉塞												
気管支分泌物貯留												
咽喉乾燥												
しゃっくり												
喉頭出血												
喉頭痛												
肺障害	1 (0.4)	1 (0.4)					1 (0.4)			1 (0.6)	1 (0.6)	
夜間呼吸困難												
器質化肺炎				1 (0.7)								
起坐呼吸	1 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胸膜炎												
気胸												
肺高血圧症												
呼吸障害												
呼吸不全												
気道うっ血										1 (0.6)		
アレルギー性鼻炎												
睡眠時無呼吸症候群												
くしゃみ										1 (0.6)		
上気道性喘鳴												
頻呼吸	1 (0.4)											
急性肺水腫												
急性呼吸不全												
アレルギー性胞隔炎							1 (0.4)	1 (0.4)				
誤嚥												
横隔膜痛												
低換気												
喉頭の炎症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺硬化												
鼻粘膜障害										1 (0.6)		
自然気胸												
肺うっ血										1 (0.6)		
肺梗塞												
肺水腫												
呼吸窮迫										1 (0.6)	1 (0.6)	
気道の炎症							1 (0.4)					
鼻痛										1 (0.6)		
気管障害							1 (0.4)					
上気道うっ血							1 (0.4)					
上気道の炎症												
皮膚および皮下組織障害	83 (32.7)	4 (1.6)		50 (32.9)			107 (46.3)	3 (1.3)		73 (44.0)	2 (1.2)	
そう痒症	35 (13.8)			22 (14.5)			25 (10.8)			14 (8.4)		
発疹	27 (10.6)	2 (0.8)		14 (9.2)			52 (22.5)	3 (1.3)		27 (16.3)		
皮膚乾燥	15 (5.9)			11 (7.2)			23 (10.0)			10 (6.0)		
紅斑	6 (2.4)			5 (3.3)			1 (0.4)			5 (3.0)	1 (0.6)	
斑状丘疹状皮疹	11 (4.3)	1 (0.4)		5 (3.3)			11 (4.8)			8 (4.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
寝汗	4 (1.6)						3 (1.3)			1 (0.6)		
ざ瘡様皮膚炎	8 (3.1)			4 (2.6)			17 (7.4)			3 (1.8)		
多汗症	2 (0.8)			3 (2.0)						1 (0.6)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.6)						14 (6.1)			8 (4.8)		
脱毛症	4 (1.6)			1 (0.7)			3 (1.3)			1 (0.6)		
斑状皮疹	1 (0.4)	1 (0.4)		2 (1.3)			2 (0.9)			1 (0.6)		
そう痒性皮疹	3 (1.2)						2 (0.9)			1 (0.6)		
皮膚病変				1 (0.7)								
全身性皮疹	3 (1.2)			1 (0.7)			1 (0.4)			2 (1.2)		
皮膚潰瘍							2 (0.9)			2 (1.2)		
蕁麻疹	3 (1.2)						2 (0.9)			1 (0.6)		
皮膚炎	1 (0.4)			2 (1.3)								
全身性そう痒症	2 (0.8)			1 (0.7)			3 (1.3)			2 (1.2)		
ざ瘡							2 (0.9)			3 (1.8)		
湿疹	1 (0.4)			1 (0.7)								
多形紅斑	1 (0.4)			1 (0.7)						1 (0.6)		
苔癬様角化症	1 (0.4)			2 (1.3)								
爪破損	1 (0.4)			1 (0.7)			9 (3.9)			6 (3.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
小水疱性皮疹												
褥瘡性潰瘍												
水疱性皮膚炎	1 (0.4)											
接触性皮膚炎				1 (0.7)								
毛髪変色	1 (0.4)			1 (0.7)								
爪の障害	1 (0.4)						6 (2.6)			5 (3.0)		
丘疹	1 (0.4)			1 (0.7)								
乾癬												
紅斑性皮疹	1 (0.4)									1 (0.6)		
丘疹性皮疹							1 (0.4)			1 (0.6)		
皮膚色素過剰	1 (0.4)			1 (0.7)			1 (0.4)					
皮膚色素減少	2 (0.8)						1 (0.4)					
皮膚腫瘤							1 (0.4)					
皮膚反応	1 (0.4)											
冷汗												
乾癬様皮膚炎												
皮脂欠乏性湿疹												
雀卵斑	1 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
毛髪成長異常	1 (0.4)									1 (0.6)		
毛質異常	1 (0.4)											
男性型多毛症	1 (0.4)											
過角化							1 (0.4)					
嵌入爪												
扁平苔癬	1 (0.4)											
爪変色							1 (0.4)					
皮膚疼痛	1 (0.4)						2 (0.9)					
脂肪織炎	1 (0.4)											
光線過敏性反応										1 (0.6)		
痒疹												
老人性紫斑												
脂漏性皮膚炎												
皮膚変色							1 (0.4)					
皮膚剥脱							2 (0.9)					
皮膚亀裂							2 (0.9)					
皮膚硬結				1 (0.7)								
皮膚刺激				1 (0.7)			1 (0.4)			1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚浮腫				1 (0.7)								
皮膚局面												
顔面腫脹	1 (0.4)						2 (0.9)			1 (0.6)		
中毒性皮疹				1 (0.7)								
血管浮腫												
水疱										2 (1.2)		
アレルギー性皮膚炎												
薬疹										1 (0.6)	1 (0.6)	
斑状出血												
毛髪障害												
爪床の炎症							1 (0.4)					
爪ジストロフィー										1 (0.6)		
爪毒性							1 (0.4)					
爪甲離床症							1 (0.4)					
爪甲脱落症							1 (0.4)					
爪軟化症										1 (0.6)		
点状出血										1 (0.6)		
色素沈着障害							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
酒さ							1 (0.4)					
瘢痕痛							1 (0.4)					
皮膚障害							1 (0.4)			1 (0.6)		
皮膚臭異常												
皮膚腫脹										1 (0.6)		
皮膚毒性										1 (0.6)	1 (0.6)	
臨床検査	62 (24.4)	11 (4.3)		38 (25.0)	7 (4.6)		60 (26.0)	6 (2.6)		50 (30.1)	3 (1.8)	
血中クレアチニン増加	14 (5.5)			13 (8.6)	1 (0.7)		16 (6.9)			17 (10.2)		
体重減少	15 (5.9)	1 (0.4)		4 (2.6)			14 (6.1)			15 (9.0)	1 (0.6)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.7)	5 (2.0)		7 (4.6)	1 (0.7)		14 (6.1)	2 (0.9)		3 (1.8)		
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (5.5)	1 (0.4)		3 (2.0)			3 (1.3)			2 (1.2)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (4.3)	6 (2.4)		5 (3.3)	1 (0.7)		12 (5.2)	1 (0.4)		2 (1.2)		
体重増加	4 (1.6)			2 (1.3)								
リンパ球数減少	6 (2.4)	1 (0.4)		3 (2.0)	2 (1.3)		5 (2.2)			2 (1.2)	1 (0.6)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.8)			5 (3.3)						1 (0.6)		
血小板数減少	2 (0.8)	1 (0.4)					4 (1.7)	1 (0.4)		13 (7.8)	1 (0.6)	
血中コレステロール増加				1 (0.7)	1 (0.7)		15 (6.5)	1 (0.4)		9 (5.4)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	2 (0.8)		2 (1.3)						1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中ビリルビン増加	3 (1.2)			2 (1.3)						1 (0.6)		
ヘモグロビン減少	2 (0.8)	1 (0.4)		2 (1.3)			3 (1.3)			1 (0.6)		
血中乳酸脱水素酵素増加							1 (0.4)					
血圧上昇	2 (0.8)											
血中尿素増加	1 (0.4)						1 (0.4)					
リパーゼ増加										1 (0.6)		
白血球数減少	4 (1.6)						6 (2.6)			6 (3.6)	1 (0.6)	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長												
アミラーゼ増加												
血中カルシウム増加												
血中ブドウ糖増加							2 (0.9)			1 (0.6)		
血中トリグリセリド増加							11 (4.8)	3 (1.3)		1 (0.6)		
C－反応性蛋白増加										1 (0.6)		
国際標準比増加												
好中球数減少	1 (0.4)			1 (0.7)			2 (0.9)			2 (1.2)	1 (0.6)	
血中カリウム増加												
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.4)			1 (0.7)			2 (0.9)					
血中尿酸増加												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿中血陽性												
酸素飽和度低下	1 (0.4)											
トランスアミナーゼ上昇				2 (1.3)	1 (0.7)		1 (0.4)					
白血球数増加												
血中アルブミン減少												
血中コレステロール減少												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							1 (0.4)			1 (0.6)		
血液培養陽性												
体温上昇	1 (0.4)											
呼吸音異常												
心雑音				1 (0.7)								
心電図T波振幅増加												
肝酵素上昇				1 (0.7)								
A型インフルエンザウイルス検査陽性												
肝機能検査異常												
好中球数増加												
血小板数増加												
総蛋白減少												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
総蛋白増加												
ブドウ球菌検査												
遊離サイロキシン増加												
トリヨードチロニン減少				1 (0.7)								
トロポニン増加												
尿量減少												
尿量増加												
血中クロール減少												
血中フィブリノゲン増加										1 (0.6)		
血中マグネシウム減少										1 (0.6)		
血中カリウム減少												
胸部X線異常										1 (0.6)		
コンピュータ断層撮影異常							1 (0.4)					
心電図ＳＴ部分上昇												
糸球体濾過率減少							1 (0.4)					
尿中ブドウ糖陽性												
グリコヘモグロビン増加												
ヘモグロビン増加							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
高比重リポ蛋白減少							1 (0.4)					
打聴診音減弱												
脂質増加							1 (0.4)					
低比重リポ蛋白増加							2 (0.9)					
血小板クリット増加												
ブドウ球菌検査陽性												
サイロキシン増加										1 (0.6)		
トリヨードチロニン増加							1 (0.4)					
超低比重リポ蛋白増加							1 (0.4)					
ビタミンD減少												
代謝および栄養障害	47 (18.5)	8 (3.1)		25 (16.4)	2 (1.3)		102 (44.2)	27 (11.7)		79 (47.6)	15 (9.0)	
食欲減退	29 (11.4)	2 (0.8)		19 (12.5)			38 (16.5)			44 (26.5)	4 (2.4)	
高血糖	8 (3.1)	4 (1.6)		1 (0.7)	1 (0.7)		29 (12.6)	10 (4.3)		17 (10.2)	5 (3.0)	
高カルシウム血症	1 (0.4)			1 (0.7)			2 (0.9)					
高カリウム血症	2 (0.8)						3 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.6)		
低ナトリウム血症	2 (0.8)	1 (0.4)		3 (2.0)	1 (0.7)		1 (0.4)			1 (0.6)	1 (0.6)	
高トリグリセリド血症	4 (1.6)			1 (0.7)			40 (17.3)	14 (6.1)		24 (14.5)	6 (3.6)	
低アルブミン血症	1 (0.4)						2 (0.9)			2 (1.2)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脱水	2 (0.8)	2 (0.8)		1 (0.7)						3 (1.8)	1 (0.6)	
高尿酸血症	1 (0.4)			1 (0.7)								
低カリウム血症	2 (0.8)			1 (0.7)			2 (0.9)			1 (0.6)		
低カルシウム血症	1 (0.4)											
痛風										1 (0.6)		
高ナトリウム血症	1 (0.4)						1 (0.4)			1 (0.6)		
低リン酸血症	1 (0.4)						2 (0.9)	1 (0.4)		1 (0.6)		
低血糖症												
低マグネシウム血症	1 (0.4)									3 (1.8)		
脂質異常症	1 (0.4)			1 (0.7)						2 (1.2)		
耐糖能障害				1 (0.7)			1 (0.4)					
高コレステロール血症	1 (0.4)			1 (0.7)			19 (8.2)			10 (6.0)		
糖尿病							3 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.6)		
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.4)	1 (0.4)										
体液貯留												
高アルブミン血症												
高脂血症							2 (0.9)					
高リン酸塩血症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
過小食												
食欲亢進												
代謝性アシドーシス												
肥満												
１型糖尿病												
食欲障害							1 (0.4)					
悪液質												
コントロール不良の糖尿病							1 (0.4)	1 (0.4)				
電解質失調												
ヘモクロマトーシス												
鉄欠乏										2 (1.2)		
多飲症							1 (0.4)					
２型糖尿病							1 (0.4)			1 (0.6)		
感染症および寄生虫症	19 (7.5)	2 (0.8)		9 (5.9)	1 (0.7)		45 (19.5)	5 (2.2)	1 (0.4)	24 (14.5)	4 (2.4)	
鼻咽頭炎	2 (0.8)			1 (0.7)			1 (0.4)					
上気道感染	1 (0.4)			2 (1.3)			4 (1.7)			3 (1.8)		
尿路感染										1 (0.6)	1 (0.6)	
肺炎	2 (0.8)			1 (0.7)			7 (3.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	4 (2.4)	1 (0.6)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
鼻炎	3 (1.2)											
気管支炎	1 (0.4)									1 (0.6)		
インフルエンザ							1 (0.4)					
結膜炎	1 (0.4)						1 (0.4)					
帯状疱疹							1 (0.4)			1 (0.6)		
副鼻腔炎							2 (0.9)			4 (2.4)		
皮膚感染	1 (0.4)						1 (0.4)					
膀胱炎							1 (0.4)					
歯肉炎	1 (0.4)			2 (1.3)			3 (1.3)					
口腔カンジダ症	1 (0.4)						2 (0.9)			1 (0.6)		
敗血症										1 (0.6)	1 (0.6)	
歯感染												
肺感染							1 (0.4)	1 (0.4)				
咽頭炎												
気道感染										1 (0.6)		
憩室炎				1 (0.7)								
毛包炎	1 (0.4)						2 (0.9)			2 (1.2)		
胃腸炎				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
足部白癬												
カンジダ感染	1 (0.4)						1 (0.4)					
蜂巣炎							5 (2.2)			1 (0.6)	1 (0.6)	
耳感染												
眼瞼感染	1 (0.4)											
せつ	1 (0.4)											
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)											
感染性皮膚嚢腫												
下気道感染							1 (0.4)			2 (1.2)		
口腔ヘルペス												
爪囲炎	1 (0.4)						5 (2.2)			1 (0.6)		
歯周炎	1 (0.4)						1 (0.4)					
膿疱性皮疹	1 (0.4)						2 (0.9)					
脊髄感染												
ウイルス性上気道感染												
膿瘍												
虫垂炎												
細菌感染												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
体部白癬	1 (0.4)											
脳膿瘍												
細気管支炎												
気管支肺炎				1 (0.7)								
熱傷部感染												
慢性副鼻腔炎												
クロストリジウム・ディフィシレ感染												
丹毒							2 (0.9)					
熱性感染症	1 (0.4)	1 (0.4)										
ノミ寄生												
真菌感染							1 (0.4)					
皮膚真菌感染												
ウイルス性胃腸炎												
陰部ヘルペス												
鼠径部膿瘍												
鼠径部感染				1 (0.7)	1 (0.7)							
単純ヘルペス												
感染												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪												
喉頭炎							1 (0.4)			1 (0.6)		
口腔真菌感染												
骨髄炎												
眼窩周囲蜂巣炎												
膿尿												
軟部組織感染												
ブドウ球菌性菌血症												
頭部白癬				1 (0.7)								
真菌性舌感染												
歯膿瘍							2 (0.9)			1 (0.6)		
尿路性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)										
腟感染												
ウイルス性下痢												
ウイルス感染												
口腔膿瘍							1 (0.4)					
急性副鼻腔炎												
肛門膿瘍												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
アスペルギルス感染												
感染性胆嚢炎												
細菌性膀胱炎												
眼感染												
真菌性性器感染												
ヘリコバクター感染												
肝感染										1 (0.6)	1 (0.6)	
麦粒腫							1 (0.4)					
咬傷感染												
限局性感染							2 (0.9)					
爪床感染												
爪感染												
鼻ヘルペス												
鼻前庭炎							1 (0.4)					
爪真菌症							1 (0.4)					
外耳炎												
中耳炎												
腹膜炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
細菌性腹膜炎												
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎							1 (0.4)					
細菌性肺炎										1 (0.6)		
マイコプラズマ性肺炎										1 (0.6)		
腎盂腎炎										1 (0.6)		
脾感染												
膿性痰												
ブドウ球菌感染												
外陰部膣カンジダ症												
創傷感染												
神経系障害	37 (14.6)			18 (11.8)			53 (22.9)	1 (0.4)		33 (19.9)		
頭痛	18 (7.1)			6 (3.9)			12 (5.2)	1 (0.4)		7 (4.2)		
浮動性めまい	6 (2.4)			5 (3.3)			5 (2.2)			4 (2.4)		
錯感覚	1 (0.4)			1 (0.7)			3 (1.3)					
味覚異常	7 (2.8)			4 (2.6)			31 (13.4)			20 (12.0)		
末梢性ニューロパチー	2 (0.8)			1 (0.7)			2 (0.9)					
感覚鈍麻	2 (0.8)						1 (0.4)			1 (0.6)		
脊髄圧迫												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
傾眠	2 (0.8)											
坐骨神経痛				1 (0.7)								
健忘	2 (0.8)						1 (0.4)					
神経痛							3 (1.3)					
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)			1 (0.7)								
灼熱感												
注意力障害	1 (0.4)											
ジスキネジア				1 (0.7)								
頭蓋内出血				1 (0.7)								
知覚過敏												
副鼻腔炎に伴う頭痛												
平衡障害												
脳出血												
脳虚血												
記憶障害	1 (0.4)									1 (0.6)		
会話障害												
失神												
振戦										1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
アカシジア												
運動失調												
手根管症候群												
中枢神経系出血												
脳血管発作												
認知障害							1 (0.4)					
協調運動異常												
硬膜動静脈瘻												
異常感覚	1 (0.4)						4 (1.7)			1 (0.6)		
顔面神経障害												
頭部不快感												
筋緊張低下												
脳室内出血												
嗜眠												
意識消失												
前兆を伴う片頭痛												
単麻痺												
嗅覚錯誤	1 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
多発ニューロパチー	1 (0.4)											
ヘルペス後神経痛												
失神寸前の状態												
精神運動亢進	1 (0.4)											
神経根炎				1 (0.7)								
下肢静止不能症候群	1 (0.4)											
逆行性健忘												
痙攣発作												
感覚障害	1 (0.4)											
血管原性脳浮腫												
第６脳神経麻痺												
味覚消失							1 (0.4)			2 (1.2)		
意識変容状態												
失語症							1 (0.4)					
失声症												
脳浮腫												
中枢神経系病変												
大脳静脈血栓症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
意識レベルの低下												
よだれ												
顔面不全麻痺												
筋緊張亢進							1 (0.4)					
味覚減退							1 (0.4)					
片頭痛												
運動機能障害												
ミオクローヌス												
神経圧迫												
対麻痺												
腓骨神経麻痺												
感覚消失												
視床出血										1 (0.6)		
第７脳神経麻痺												
声帯麻痺												
血液およびリンパ系障害	27 (10.6)	6 (2.4)		12 (7.9)	1 (0.7)		55 (23.8)	17 (7.4)		53 (31.9)	18 (10.8)	
貧血	22 (8.7)	6 (2.4)		10 (6.6)	1 (0.7)		50 (21.6)	16 (6.9)		44 (26.5)	15 (9.0)	
リンパ球減少症	2 (0.8)						1 (0.4)	1 (0.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血小板減少症	3 (1.2)						2 (0.9)			7 (4.2)	2 (1.2)	
リンパ節症	1 (0.4)			1 (0.7)								
鉄欠乏性貧血												
リンパ節痛	1 (0.4)											
小球性貧血												
好中球減少症	2 (0.8)						2 (0.9)			3 (1.8)	1 (0.6)	
好酸球増加症												
内出血発生の増加傾向				1 (0.7)								
白血球増加症												
白血球減少症	1 (0.4)									3 (1.8)		
骨髄障害												
出血性素因							1 (0.4)					
正色素性正球性貧血							1 (0.4)					
赤血球増加症												
血管障害	11 (4.3)	2 (0.8)		7 (4.6)	1 (0.7)		6 (2.6)	1 (0.4)		5 (3.0)	3 (1.8)	
高血圧	2 (0.8)	2 (0.8)		4 (2.6)	1 (0.7)		5 (2.2)	1 (0.4)		4 (2.4)	3 (1.8)	
低血圧	6 (2.4)			1 (0.7)								
ほてり	1 (0.4)			2 (1.3)			1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
潮紅	3 (1.2)			1 (0.7)						1 (0.6)		
深部静脈血栓症												
血腫												
リンパ浮腫	1 (0.4)											
大静脈血栓症												
動脈硬化症												
動静脈瘻												
高血圧クリーゼ												
末梢性虚血												
静脈穿刺不良												
鎖骨下静脈血栓症												
表在性血栓性静脈炎												
大静脈塞栓症												
静脈血栓症												
動脈狭窄												
循環虚脱												
塞栓症												
充血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
高血圧緊急症												
起立性低血圧												
蒼白												
静脈炎												
血栓症												
精神障害	6 (2.4)			2 (1.3)			4 (1.7)			7 (4.2)		
不眠症	3 (1.2)			1 (0.7)			2 (0.9)			3 (1.8)		
不安	2 (0.8)						1 (0.4)					
うつ病	1 (0.4)									2 (1.2)		
錯乱状態	1 (0.4)											
激越												
譫妄												
易刺激性	1 (0.4)									1 (0.6)		
精神状態変化												
幻覚												
リビドー減退	2 (0.8)											
感情障害	2 (0.8)											
失見当識												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
落ち着きのなさ	1 (0.4)											
自殺既遂												
睡眠異常												
多幸気分	1 (0.4)											
幻視												
精神障害												
気分変化							2 (0.9)					
気分動揺	1 (0.4)											
神経過敏												
人格変化				1 (0.7)								
感情不安定												
攻撃性												
歯ぎしり										1 (0.6)		
抑うつ気分												
心因性疼痛障害												
腎および尿路障害	7 (2.8)	2 (0.8)		7 (4.6)	3 (2.0)		10 (4.3)	1 (0.4)		12 (7.2)	5 (3.0)	
頻尿	3 (1.2)			1 (0.7)						1 (0.6)		
急性腎不全	1 (0.4)	1 (0.4)		2 (1.3)	2 (1.3)					2 (1.2)	2 (1.2)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
蛋白尿	1 (0.4)						4 (1.7)			4 (2.4)	2 (1.2)	
腎不全				1 (0.7)								
尿閉												
排尿困難							2 (0.9)			1 (0.6)		
血尿							1 (0.4)			1 (0.6)		
夜間頻尿												
腎機能障害				1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.4)	1 (0.4)		2 (1.2)		
腎損傷												
尿失禁										1 (0.6)		
慢性腎臓病										1 (0.6)	1 (0.6)	
失禁												
閉塞性尿路疾患												
尿細管間質性腎炎	2 (0.8)	1 (0.4)										
排尿躊躇												
尿流量減少												
膀胱痛												
膀胱痙縮												
着色尿												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿意切迫												
腎結石症												
中毒性ネフロパシー				1 (0.7)								
多尿				1 (0.7)			1 (0.4)					
腎腫瘤												
腎臓痛												
有痛性排尿困難												
切迫性尿失禁												
尿路閉塞												
非感染性膀胱炎										1 (0.6)		
糖尿							1 (0.4)					
緊張性膀胱												
腎仙痛												
腎尿細管壊死												
尿路痛												
傷害、中毒および処置合併症	9 (3.5)			5 (3.3)			2 (0.9)			4 (2.4)	1 (0.6)	
注入に伴う反応	8 (3.1)			5 (3.3)								
転倒												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
裂傷												
処置による疼痛												
挫傷	1 (0.4)						1 (0.4)			1 (0.6)		
歯牙破折										1 (0.6)	1 (0.6)	
鎖骨骨折												
上顎炎												
上腕骨骨折												
関節損傷												
放射線皮膚損傷												
皮膚擦過傷												
創合併症												
術後貧血												
吻合部出血												
足関節部骨折												
節足動物咬傷										1 (0.6)		
造影剤反応												
薬剤誤投与												
耳擦過傷												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気管内挿管合併症												
擦過傷												
骨折												
胃腸吻合合併症												
切開部位痛												
関節脱臼												
靭帯捻挫												
眼窩周囲血腫												
処置後合併症												
処置後出血												
処置による悪心												
肋骨骨折												
皮膚創傷												
脊椎圧迫骨折												
脊椎骨折												
サンバーン												
熱傷												
各種物質毒性												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
創傷							1 (0.4)			1 (0.6)		
事故												
節足動物刺傷												
頚椎骨折												
大腿骨骨折												
仙骨骨折												
手骨折												
瘢痕ヘルニア												
四肢損傷												
下肢骨折												
過量投与												
放射線損傷												
交通事故												
外傷性潰瘍										1 (0.6)		
上肢骨折												
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
悪性新生物進行												
腫瘍疼痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
中枢神経系転移												
癌疼痛												
遠隔転移を伴う腎細胞癌												
基底細胞癌												
転移部痛												
膵転移												
扁平上皮癌												
良性新生物												
頭蓋内腫瘍出血												
口唇扁平上皮癌												
脂肪腫												
肺腺癌												
悪性黒色腫												
表皮内悪性黒色腫												
メラノサイト性母斑												
副腎転移												
骨転移												
肺転移												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
新生物												
悪性新生物												
新生物腫脹												
脂漏性角化症												
十二指腸新生物												
癌性リンパ管症												
脊椎転移												
遠隔転移を伴う新生物												
食道腺癌												
眼障害	11 (4.3)			10 (6.6)			16 (6.9)			8 (4.8)		
眼乾燥	2 (0.8)			3 (2.0)			4 (1.7)			1 (0.6)		
流涙増加	3 (1.2)			2 (1.3)			4 (1.7)			2 (1.2)		
霧視	3 (1.2)											
視力障害	2 (0.8)			1 (0.7)			2 (0.9)			2 (1.2)		
複視				2 (1.3)								
白内障												
眼の障害	1 (0.4)											
結膜出血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
眼痛	1 (0.4)											
眼そう痒症	1 (0.4)						1 (0.4)					
眼瞼浮腫				1 (0.7)			2 (0.9)			1 (0.6)		
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)						3 (1.3)			1 (0.6)		
視力低下				1 (0.7)						1 (0.6)		
硝子体剥離												
眼瞼炎												
失明												
霰粒腫												
結膜充血												
角膜障害	1 (0.4)											
眼出血												
眼刺激							1 (0.4)					
眼球浮腫												
眼瞼下垂												
緑内障												
虹彩毛様体炎	1 (0.4)											
角膜炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
涙器障害				1 (0.7)								
眼充血	1 (0.4)											
眼傍結合織炎												
羞明												
瞼裂斑												
翼状片												
硝子体浮遊物												
硝子体出血												
眼球乾燥症				1 (0.7)								
眼瞼紅斑												
眼脂							1 (0.4)					
眼部腫脹							2 (0.9)					
眼瞼刺激												
眼窩浮腫												
眼窩脂肪ヘルニア							1 (0.4)					
網膜血管障害												
心臓障害	5 (2.0)	1 (0.4)					3 (1.3)	1 (0.4)		5 (3.0)	2 (1.2)	
狭心症										1 (0.6)	1 (0.6)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 50）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
動悸	2 (0.8)						1 (0.4)			1 (0.6)		
心房細動												
心筋梗塞												
頻脈	2 (0.8)	1 (0.4)								1 (0.6)		
徐脈	1 (0.4)											
心不全												
洞性徐脈												
急性冠動脈症候群												
心房粗動												
急性心筋梗塞												
房室ブロック												
心停止												
うっ血性心不全										1 (0.6)	1 (0.6)	
心粗動										1 (0.6)		
心臓内血栓												
左室機能不全										1 (0.6)	1 (0.6)	
頻脈性不整脈												
第一度房室ブロック										1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 51）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
慢性心不全							1 (0.4)	1 (0.4)				
心肺停止												
心嚢液貯留												
洞性頻脈							1 (0.4)					
上室性頻脈												
心室性期外収縮												
内分泌障害	25 (9.8)	3 (1.2)		8 (5.3)			3 (1.3)			1 (0.6)		
甲状腺機能低下症	18 (7.1)	1 (0.4)		6 (3.9)			1 (0.4)			1 (0.6)		
甲状腺機能亢進症	7 (2.8)						1 (0.4)					
副腎機能不全	4 (1.6)	2 (0.8)		2 (1.3)								
下垂体炎	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.7)								
クッシング症候群												
性腺機能低下												
下垂体過形成	1 (0.4)											
甲状腺炎	1 (0.4)											
慢性甲状腺炎	1 (0.4)											
副甲状腺機能亢進症							1 (0.4)					
生殖系および乳房障害	1 (0.4)			4 (2.6)			1 (0.4)			1 (0.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 52）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
勃起不全				1 (0.7)			1 (0.4)					
骨盤痛										1 (0.6)		
良性前立腺肥大症												
乳頭痛				2 (1.3)								
陰部そう痒症				1 (0.7)								
亀頭包皮炎												
乳房不快感												
乳房うっ滞												
乳房痛												
乳房圧痛												
性器不快感				1 (0.7)								
性器発疹												
女性化乳房												
月経過多												
乳頭障害	1 (0.4)											
性器浮腫												
卵巣嚢胞												
陰茎痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 53）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
前立腺障害												
前立腺腫大												
陰嚢痛												
精巣浮腫												
膣出血												
不規則月経												
陰茎浮腫												
会陰痛												
精巣腫脹												
膣分泌物												
外陰嚢胞												
外陰膣不快感												
外陰膣乾燥												
耳および迷路障害	1 (0.4)			4 (2.6)			4 (1.7)					
耳鳴				1 (0.7)								
回転性めまい				2 (1.3)			3 (1.3)					
耳そう痒症	1 (0.4)			1 (0.7)								
耳痛							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 54）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
中耳の炎症												
乗物酔い												
鼓膜穿孔												
耳不快感							1 (0.4)					
聴力低下												
免疫系障害	7 (2.8)	1 (0.4)		2 (1.3)			1 (0.4)					
過敏症	6 (2.4)			2 (1.3)			1 (0.4)					
季節性アレルギー												
アナフィラキシー反応	1 (0.4)	1 (0.4)										
食物アレルギー												
薬物過敏症												
肝胆道系障害	1 (0.4)			3 (2.0)	2 (1.3)		2 (0.9)			1 (0.6)		
胆嚢炎												
肝機能異常				1 (0.7)						1 (0.6)		
脂肪肝												
自己免疫性肝炎				1 (0.7)	1 (0.7)							
胆汁うっ滞												
肝臓痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 55）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝細胞損傷				1 (0.7)	1 (0.7)							
高ビリルビン血症	1 (0.4)											
胆汁うっ滞性黄疸												
門脈圧亢進症												
胆管閉塞												
胆石症												
薬物性肝障害												
胆嚢痛												
肝腫大												
黄疸												
肝障害							2 (0.9)					
先天性、家族性および遺伝性障害												
包茎												
表皮母斑												
陰嚢水瘤												
不明												
不明												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.60 を改変］

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	17	17	17	20	20	20	10	10	10	16	16	16
全体	12 (70.6)	3 (17.6)	0 (0.0)	17 (85.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	6 (60.0)	0 (0.0)	16 (100.0)	8 (50.0)	0 (0.0)
臨床検査	7 (41.2)	2 (11.8)		7 (35.0)	2 (10.0)		7 (70.0)	1 (10.0)		13 (81.3)	1 (6.3)	
リンパ球数減少	1 (5.9)			2 (10.0)	1 (5.0)		1 (10.0)			1 (6.3)	1 (6.3)	
血中クレアチニン増加	1 (5.9)									4 (25.0)		
血小板数減少	1 (5.9)	1 (5.9)					3 (30.0)	1 (10.0)		10 (62.5)		
体重減少	3 (17.6)									1 (6.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (17.6)	1 (5.9)		1 (5.0)			1 (10.0)			1 (6.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				2 (10.0)	1 (5.0)		1 (10.0)					
白血球数減少	3 (17.6)						1 (10.0)			3 (18.8)	1 (6.3)	
アミラーゼ増加												
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				2 (10.0)			2 (20.0)			1 (6.3)		
血圧上昇	1 (5.9)											
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.0)						1 (6.3)		
リパーゼ増加										1 (6.3)		
好中球数減少	1 (5.9)			1 (5.0)						2 (12.5)	1 (6.3)	
体重増加				1 (5.0)								
血中ビリルビン増加				1 (5.0)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							1 (10.0)			1 (6.3)		
血中乳酸脱水素酵素増加												
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.9)											
血中トリグリセリド増加												
肝酵素上昇				1 (5.0)								
白血球数増加												
血中コレステロール増加							3 (30.0)			3 (18.8)		
血中フィブリノゲン増加										1 (6.3)		
Ｃ－反応性蛋白増加										1 (6.3)		
胸部Ｘ線異常										1 (6.3)		
尿中ブドウ糖陽性												
グリコヘモグロビン増加												
脂質増加							1 (10.0)					
血小板数増加												
血小板クリット増加												
感染症および寄生虫症	1 (5.9)			2 (10.0)			3 (30.0)			6 (37.5)	2 (12.5)	
鼻咽頭炎							1 (10.0)					
上気道感染				1 (5.0)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿路感染												
帯状疱疹							1 (10.0)					
歯周炎	1 (5.9)						1 (10.0)					
肺炎				1 (5.0)						1 (6.3)	1 (6.3)	
足部白癬												
気管支肺炎				1 (5.0)								
結膜炎												
膀胱炎												
毛包炎										1 (6.3)		
胃腸炎				1 (5.0)								
肺感染												
骨髄炎												
爪囲炎												
気道感染												
副鼻腔炎										1 (6.3)		
蜂巣炎										1 (6.3)	1 (6.3)	
細菌性膀胱炎												
歯肉炎							2 (20.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
麦粒腫							1 (10.0)					
口腔カンジダ症							1 (10.0)					
口腔ヘルペス												
細菌性肺炎										1 (6.3)		
マイコプラズマ性肺炎										1 (6.3)		
敗血症										1 (6.3)	1 (6.3)	
皮膚感染												
胃腸障害	2 (11.8)			8 (40.0)	1 (5.0)		10 (100.0)	1 (10.0)		12 (75.0)	1 (6.3)	
下痢				5 (25.0)	1 (5.0)		1 (10.0)			1 (6.3)		
悪心	1 (5.9)			2 (10.0)						3 (18.8)		
嘔吐				2 (10.0)						1 (6.3)		
口内炎				1 (5.0)			9 (90.0)	1 (10.0)		11 (68.8)	1 (6.3)	
齲歯												
腹部膨満				1 (5.0)								
便秘							2 (20.0)			3 (18.8)		
大腸炎				1 (5.0)								
消化不良												
腸炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
変色便												
軟便												
歯肉痛												
痔核												
口腔知覚不全	1 (5.9)											
口の錯感覚												
腹痛										1 (6.3)		
肛門の炎症												
腹水												
口唇炎							1 (10.0)					
十二指腸潰瘍												
胃炎							1 (10.0)					
痔出血							1 (10.0)					
歯周病												
口蓋垂炎							1 (10.0)					
代謝および栄養障害	6 (35.3)	1 (5.9)		3 (15.0)			6 (60.0)	3 (30.0)		12 (75.0)	3 (18.8)	
食欲減退	1 (5.9)	1 (5.9)		2 (10.0)						4 (25.0)		
高尿酸血症	1 (5.9)			1 (5.0)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
高血糖	1 (5.9)						2 (20.0)	1 (10.0)		5 (31.3)	1 (6.3)	
高カリウム血症							1 (10.0)					
高トリグリセリド血症	2 (11.8)						3 (30.0)	1 (10.0)		5 (31.3)	2 (12.5)	
低アルブミン血症										1 (6.3)		
脂質異常症	1 (5.9)			1 (5.0)						1 (6.3)		
低リン酸血症							1 (10.0)	1 (10.0)				
脱水										1 (6.3)		
耐糖能障害				1 (5.0)			1 (10.0)					
高カルシウム血症												
低血糖症												
糖尿病												
高コレステロール血症										1 (6.3)		
低ナトリウム血症												
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)			4 (20.0)			8 (80.0)			12 (75.0)	1 (6.3)	
発疹	1 (5.9)			2 (10.0)			3 (30.0)			3 (18.8)		
そう痒症	1 (5.9)			1 (5.0)			2 (20.0)			4 (25.0)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群							2 (20.0)			3 (18.8)		
水疱性皮膚炎	1 (5.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚乾燥							2 (20.0)			2 (12.5)		
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.9)						1 (10.0)					
皮脂欠乏性湿疹												
多形紅斑				1 (5.0)						1 (6.3)		
爪破損							3 (30.0)			1 (6.3)		
斑状丘疹状皮疹				1 (5.0)								
脂漏性皮膚炎												
皮膚剥脱												
皮膚硬結				1 (5.0)								
中毒性皮疹				1 (5.0)								
蕁麻疹	1 (5.9)									1 (6.3)		
脱毛症							1 (10.0)					
薬疹										1 (6.3)	1 (6.3)	
爪甲脱落症							1 (10.0)					
爪軟化症										1 (6.3)		
丘疹												
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (29.4)			7 (35.0)			4 (40.0)			10 (62.5)	1 (6.3)	
倦怠感	1 (5.9)			1 (5.0)			1 (10.0)			2 (12.5)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発熱	2 (11.8)			3 (15.0)			2 (20.0)			4 (25.0)		
疲労	4 (23.5)			2 (10.0)						5 (31.3)	1 (6.3)	
末梢性浮腫				1 (5.0)			1 (10.0)			2 (12.5)		
悪寒				1 (5.0)								
冷感												
注入部位血管外漏出												
注射部位反応												
疼痛												
胸部不快感												
顔面浮腫										1 (6.3)		
限局性浮腫												
粘膜の炎症										1 (6.3)		
筋骨格系および結合組織障害				2 (10.0)						1 (6.3)		
筋肉痛				1 (5.0)								
背部痛										1 (6.3)		
関節痛				1 (5.0)								
関節周囲炎												
関節炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
骨痛												
側腹部痛												
単径部痛												
椎間板突出												
四肢不快感												
筋痙縮												
筋骨格系胸痛												
筋骨格不快感												
筋骨格痛												
頚部腫瘤												
変形性関節症												
変形性脊椎症												
頚部痛												
顎骨壊死												
四肢痛												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)			4 (20.0)			6 (60.0)	1 (10.0)		9 (56.3)	1 (6.3)	
咳嗽										2 (12.5)		
発声障害												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
呼吸困難				1 (5.0)						2 (12.5)		
無気肺				1 (5.0)								
間質性肺疾患	1 (5.9)			1 (5.0)			2 (20.0)	1 (10.0)		5 (31.3)	1 (6.3)	
器質化肺炎				1 (5.0)								
胸水										1 (6.3)		
湿性咳嗽				1 (5.0)			1 (10.0)			2 (12.5)		
肺出血				1 (5.0)								
鼻出血							3 (30.0)			1 (6.3)		
喀血										1 (6.3)		
喉頭痛												
口腔咽頭痛												
肺臓炎							3 (30.0)			2 (12.5)		
上気道の炎症												
上気道咳症候群												
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9)			1 (5.0)								
転倒												
注入に伴う反応	1 (5.9)			1 (5.0)								
吻合部出血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
挫傷												
気管内挿管合併症												
擦過傷												
胃腸吻合合併症												
処置による疼痛												
創合併症												
過量投与												
神経系障害	1 (5.9)			4 (20.0)			3 (30.0)			4 (25.0)		
浮動性めまい	1 (5.9)			1 (5.0)								
頭痛				1 (5.0)			1 (10.0)			2 (12.5)		
味覚異常				1 (5.0)			2 (20.0)			2 (12.5)		
頭蓋内出血				1 (5.0)								
感覚鈍麻												
知覚過敏												
意識消失												
第６脳神経麻痺												
大脳静脈血栓症												
末梢性感覚ニューロパチー												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
視床出血										1 (6.3)		
血液およびリンパ系障害	3 (17.6)	1 (5.9)		3 (15.0)	1 (5.0)		6 (60.0)			6 (37.5)	1 (6.3)	
貧血	3 (17.6)	1 (5.9)		3 (15.0)	1 (5.0)		6 (60.0)			6 (37.5)	1 (6.3)	
鉄欠乏性貧血												
好中球減少症							1 (10.0)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
癌疼痛												
中枢神経系転移												
肺腺癌												
悪性新生物進行												
腫瘍疼痛												
遠隔転移を伴う新生物												
転移部痛												
血管障害				2 (10.0)			2 (20.0)			1 (6.3)		
高血圧				2 (10.0)			2 (20.0)			1 (6.3)		
潮紅												
低血圧												
ほてり												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
高血圧緊急症												
リンパ浮腫												
眼障害							2 (20.0)					
白内障												
結膜出血												
複視												
眼乾燥												
眼痛												
角膜炎												
眼脂							1 (10.0)					
眼そう痒症							1 (10.0)					
眼瞼浮腫							1 (10.0)					
眼窩脂肪ヘルニア							1 (10.0)					
眼窩周囲浮腫							1 (10.0)					
網膜血管障害												
腎および尿路障害							3 (30.0)	1 (10.0)		5 (31.3)	2 (12.5)	
蛋白尿							1 (10.0)			4 (25.0)	2 (12.5)	
腎機能障害							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (6.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血尿							1 (10.0)					
夜間頻尿												
心臓障害										1 (6.3)		
狭心症												
心房細動												
心不全												
心臓内血栓												
心筋梗塞												
洞性徐脈												
頻脈性不整脈												
動悸										1 (6.3)		
耳および迷路障害				2 (10.0)								
耳鳴				1 (5.0)								
回転性めまい				1 (5.0)								
肝胆道系障害				1 (5.0)			2 (20.0)			1 (6.3)		
肝機能異常				1 (5.0)						1 (6.3)		
胆嚢炎												
薬物性肝障害												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
年齢（歳）	<65			>=65			<65			>=65		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝障害							2 (20.0)					
精神障害				1 (5.0)						1 (6.3)		
譫妄												
不眠症				1 (5.0)						1 (6.3)		
幻覚												
内分泌障害	2 (11.8)											
甲状腺機能亢進症	1 (5.9)											
甲状腺機能低下症	1 (5.9)											
慢性甲状腺炎	1 (5.9)											
生殖系および乳房障害				1 (5.0)								
良性前立腺肥大症												
乳頭痛				1 (5.0)								
女性化乳房												
免疫系障害	1 (5.9)											
過敏症	1 (5.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-11］

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
対象者数	312	312	312	94	94	94	293	293	293	104	104	104
全体	304 (97.4)	155 (49.7)	13 (4.2)	93 (98.9)	61 (64.9)	1 (1.1)	283 (96.6)	166 (56.7)	19 (6.5)	103 (99.0)	58 (55.8)	8 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	214 (68.6)	29 (9.3)	1 (0.3)	74 (78.7)	8 (8.5)		218 (74.4)	49 (16.7)		79 (76.0)	8 (7.7)	
疲労	151 (48.4)	14 (4.5)		44 (46.8)	4 (4.3)		131 (44.7)	14 (4.8)		47 (45.2)	5 (4.8)	
発熱	46 (14.7)	3 (1.0)		21 (22.3)			60 (20.5)	3 (1.0)		20 (19.2)		
末梢性浮腫	43 (13.8)	2 (0.6)		15 (16.0)			70 (23.9)	3 (1.0)		32 (30.8)	1 (1.0)	
無力症	25 (8.0)	3 (1.0)		11 (11.7)	3 (3.2)		52 (17.7)	9 (3.1)		13 (12.5)	2 (1.9)	
悪寒	23 (7.4)			6 (6.4)			15 (5.1)			8 (7.7)		
疼痛	16 (5.1)	5 (1.6)		7 (7.4)	2 (2.1)		14 (4.8)	2 (0.7)		5 (4.8)		
倦怠感	13 (4.2)			4 (4.3)			3 (1.0)			5 (4.8)		
粘膜の炎症	12 (3.8)			3 (3.2)			65 (22.2)	13 (4.4)		17 (16.3)	1 (1.0)	
胸痛	9 (2.9)			3 (3.2)			6 (2.0)	1 (0.3)		3 (2.9)		
非心臓性胸痛	10 (3.2)	1 (0.3)		2 (2.1)			9 (3.1)	2 (0.7)		2 (1.9)		
インフルエンザ様疾患	9 (2.9)	1 (0.3)		2 (2.1)	1 (1.1)		8 (2.7)			2 (1.9)		
末梢腫脹	7 (2.2)			2 (2.1)			5 (1.7)	1 (0.3)		2 (1.9)		
全身健康状態低下	5 (1.6)	5 (1.6)		1 (1.1)			5 (1.7)	5 (1.7)		1 (1.0)	1 (1.0)	
胸部不快感	4 (1.3)						3 (1.0)			4 (3.8)		
粘膜乾燥	4 (1.3)											
浮腫	2 (0.6)			2 (2.1)			4 (1.4)			1 (1.0)		
嚢胞	2 (0.6)			1 (1.1)			3 (1.0)					
顔面浮腫	2 (0.6)			1 (1.1)			3 (1.0)			2 (1.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
冷感	2 (0.6)			1 (1.1)			2 (0.7)					
歩行障害	3 (1.0)	1 (0.3)										
腋窩痛	2 (0.6)									1 (1.0)		
ヘルニア痛	2 (0.6)						2 (0.7)					
高熱	2 (0.6)											
注入部位血管外漏出	1 (0.3)			1 (1.1)								
局所腫脹	2 (0.6)						1 (0.3)					
カテーテル留置部位内出血				1 (1.1)								
カテーテル留置部位炎症				1 (1.1)								
カテーテル留置部位疼痛				1 (1.1)								
活動性低下				1 (1.1)								
熱感	1 (0.3)											
全身性浮腫				1 (1.1)								
ヘルニア	1 (0.3)						1 (0.3)					
異常高熱	1 (0.3)											
治癒不良				1 (1.1)			1 (0.3)			1 (1.0)		
注入部位反応	1 (0.3)											
注射部位反応	1 (0.3)											
医療機器による疼痛				1 (1.1)								
多臓器不全	1 (0.3)		1 (0.3)									
小結節				1 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
活動状態低下	1 (0.3)						1 (0.3)	1 (0.3)				
先行疾患の改善	1 (0.3)											
異物感				1 (1.1)								
温度変化不耐症	1 (0.3)											
口渇	1 (0.3)						1 (0.3)					
乾燥症	1 (0.3)						1 (0.3)					
適用部位内出血										1 (1.0)		
運動耐性低下							1 (0.3)					
顔面痛							2 (0.7)			1 (1.0)		
低体温							1 (0.3)					
限局性浮腫							1 (0.3)					
腫瘤							1 (0.3)			1 (1.0)		
分泌物分泌							2 (0.7)					
胃腸障害	195 (62.5)	15 (4.8)		68 (72.3)	12 (12.8)		212 (72.4)	33 (11.3)		79 (76.0)	11 (10.6)	1 (1.0)
悪心	80 (25.6)	2 (0.6)		35 (37.2)			82 (28.0)	3 (1.0)		32 (30.8)	2 (1.9)	
下痢	68 (21.8)	4 (1.3)		28 (29.8)	1 (1.1)		95 (32.4)	5 (1.7)		29 (27.9)	1 (1.0)	
便秘	71 (22.8)	1 (0.3)		21 (22.3)	1 (1.1)		53 (18.1)	1 (0.3)		20 (19.2)	1 (1.0)	
嘔吐	48 (15.4)	1 (0.3)		18 (19.1)	1 (1.1)		36 (12.3)			27 (26.0)	2 (1.9)	
腹痛	23 (7.4)	2 (0.6)		13 (13.8)	2 (2.1)		18 (6.1)	1 (0.3)		14 (13.5)		
口内乾燥	22 (7.1)			4 (4.3)			14 (4.8)			4 (3.8)		
上腹部痛	17 (5.4)	1 (0.3)		8 (8.5)	1 (1.1)		12 (4.1)	1 (0.3)		3 (2.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
口内炎	17 (5.4)			3 (3.2)			94 (32.1)	15 (5.1)		32 (30.8)	3 (2.9)	
消化不良	11 (3.5)			3 (3.2)			9 (3.1)			6 (5.8)		
腹部膨満	11 (3.5)			2 (2.1)			2 (0.7)					
歯痛	9 (2.9)			3 (3.2)			5 (1.7)			2 (1.9)		
胃食道逆流性疾患	5 (1.6)			6 (6.4)			2 (0.7)			1 (1.0)		
大腸炎	6 (1.9)	1 (0.3)		2 (2.1)	2 (2.1)							
齲歯	4 (1.3)			1 (1.1)						1 (1.0)		
放屁	3 (1.0)			2 (2.1)			3 (1.0)					
下腹部痛	4 (1.3)						2 (0.7)			1 (1.0)		
嚥下障害	2 (0.6)	1 (0.3)		2 (2.1)			7 (2.4)					
腹部不快感	3 (1.0)						2 (0.7)			1 (1.0)		
アフタ性口内炎	2 (0.6)			1 (1.1)			4 (1.4)	1 (0.3)				
腹水	2 (0.6)			1 (1.1)	1 (1.1)		2 (0.7)	1 (0.3)		2 (1.9)		
痔核	3 (1.0)						7 (2.4)			1 (1.0)		
メレナ	2 (0.6)			1 (1.1)	1 (1.1)							
嚥下痛	2 (0.6)			1 (1.1)			2 (0.7)					
食道炎	2 (0.6)			1 (1.1)			2 (0.7)					
口腔障害	3 (1.0)						1 (0.3)					
直腸出血	2 (0.6)			1 (1.1)			2 (0.7)	1 (0.3)		1 (1.0)		
裂肛	2 (0.6)						2 (0.7)					
肛門直腸不快感	2 (0.6)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胃障害	2 (0.6)											
歯肉出血	2 (0.6)											
血便排泄	2 (0.6)						1 (0.3)					
大腸穿孔	2 (0.6)	2 (0.6)										
口腔内出血	2 (0.6)											
口腔粘膜紅斑	1 (0.3)			1 (1.1)								
膵炎	2 (0.6)	1 (0.3)										
類粘膜のあれ	1 (0.3)											
口唇炎	1 (0.3)						3 (1.0)					
糖尿病性胃不全麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)										
憩室	1 (0.3)											
腸炎				1 (1.1)								
便失禁	1 (0.3)						1 (0.3)					
変色便	1 (0.3)						1 (0.3)					
軟便	1 (0.3)											
食中毒	1 (0.3)											
胃腸障害	1 (0.3)						2 (0.7)					
消化器痛	1 (0.3)											
歯肉痛	1 (0.3)						1 (0.3)					
歯肉退縮	1 (0.3)						1 (0.3)					
舌炎				1 (1.1)			2 (0.7)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
舌痛	1 (0.3)						1 (0.3)					
吐血	1 (0.3)											
痔出血	1 (0.3)						2 (0.7)					
イレウス				1 (1.1)	1 (1.1)							
口唇乾燥				1 (1.1)								
口唇浮腫	1 (0.3)						1 (0.3)					
口唇潰瘍	1 (0.3)									1 (1.0)		
下部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)										
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)						3 (1.0)			2 (1.9)		
食道閉塞症	1 (0.3)	1 (0.3)										
食道瘙攣				1 (1.1)								
口腔知覚不全	1 (0.3)						1 (0.3)					
口腔内痛	1 (0.3)						9 (3.1)			8 (7.7)		
膵機能不全				1 (1.1)								
口の錯感覚	1 (0.3)											
耳下腺腫大	1 (0.3)											
肛門周囲痛	1 (0.3)						4 (1.4)					
流涎過多	1 (0.3)											
歯の知覚過敏	1 (0.3)						1 (0.3)					
小腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)					2 (0.7)	2 (0.7)		3 (2.9)	3 (2.9)	
脂肪便	1 (0.3)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯の障害	1 (0.3)											
臍ヘルニア	1 (0.3)											
上部消化管出血				1 (1.1)	1 (1.1)		2 (0.7)	2 (0.7)				
食道静脈瘤	1 (0.3)											
腹部圧痛							1 (0.3)					
肛門出血							1 (0.3)					
肛門の炎症							3 (1.0)					
口唇のひび割れ							1 (0.3)					
十二指腸潰瘍							1 (0.3)					
おくび							1 (0.3)					
胃炎							5 (1.7)	1 (0.3)		2 (1.9)		
胃腸の炎症										1 (1.0)		
歯肉障害										1 (1.0)		
歯肉腫脹										1 (1.0)		
歯肉潰瘍										1 (1.0)		
血栓性痔核										1 (1.0)	1 (1.0)	
裂孔ヘルニア							1 (0.3)			1 (1.0)		
単径ヘルニア							1 (0.3)					
腸管虚血										1 (1.0)		1 (1.0)
腸閉塞							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (1.0)		
腹腔内出血										1 (1.0)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
大腸出血							1 (0.3)					
口唇水疱							2 (0.7)			1 (1.0)		
弛緩歯							1 (0.3)					
口腔瘻							1 (0.3)					
歯周病										1 (1.0)		
腹膜出血							1 (0.3)	1 (0.3)				
気腹							1 (0.3)	1 (0.3)				
直腸裂							1 (0.3)					
舌腫脹							2 (0.7)					
舌浮腫							1 (0.3)					
舌潰瘍							2 (0.7)					
口蓋垂炎							1 (0.3)					
筋骨格系および結合組織障害	182 (58.3)	27 (8.7)		58 (61.7)	11 (11.7)		138 (47.1)	13 (4.4)		48 (46.2)	7 (6.7)	
背部痛	68 (21.8)	9 (2.9)		19 (20.2)	5 (5.3)		50 (17.1)	6 (2.0)		12 (11.5)	5 (4.8)	
関節痛	60 (19.2)	3 (1.0)		20 (21.3)	1 (1.1)		46 (15.7)	2 (0.7)		11 (10.6)		
四肢痛	34 (10.9)	4 (1.3)		15 (16.0)	1 (1.1)		24 (8.2)			11 (10.6)		
筋骨格痛	30 (9.6)	3 (1.0)		11 (11.7)	1 (1.1)		14 (4.8)	1 (0.3)		7 (6.7)		
筋肉痛	30 (9.6)			9 (9.6)			10 (3.4)			4 (3.8)		
筋骨格系胸痛	22 (7.1)			3 (3.2)			13 (4.4)			5 (4.8)		
側腹部痛	15 (4.8)			6 (6.4)			12 (4.1)			3 (2.9)		
筋痙縮	15 (4.8)			5 (5.3)			8 (2.7)			4 (3.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
骨痛	13 (4.2)	2 (0.6)		5 (5.3)	1 (1.1)		15 (5.1)	2 (0.7)		4 (3.8)	2 (1.9)	
筋力低下	13 (4.2)	5 (1.6)		5 (5.3)	1 (1.1)		9 (3.1)	2 (0.7)		2 (1.9)		
頚部痛	10 (3.2)			4 (4.3)			5 (1.7)			1 (1.0)		
関節腫脹	9 (2.9)			2 (2.1)			2 (0.7)			2 (1.9)		
筋骨格硬直	9 (2.9)	1 (0.3)		2 (2.1)								
関節炎	7 (2.2)			1 (1.1)			4 (1.4)					
末梢部痛	7 (2.2)			1 (1.1)			3 (1.0)			2 (1.9)		
病的骨折	4 (1.3)	1 (0.3)		3 (3.2)	2 (2.1)		2 (0.7)	1 (0.3)				
脊椎痛	4 (1.3)			1 (1.1)			1 (0.3)					
筋骨格不快感	3 (1.0)			1 (1.1)			1 (0.3)					
多発性関節炎	4 (1.3)	1 (0.3)										
腱炎	3 (1.0)			1 (1.1)								
関節硬直	2 (0.6)			1 (1.1)			2 (0.7)					
顎骨壊死	2 (0.6)			1 (1.1)	1 (1.1)		2 (0.7)					
顎痛	3 (1.0)						2 (0.7)			1 (1.0)		
頚部腫瘤	1 (0.3)			1 (1.1)								
関節周囲炎	2 (0.6)											
筋萎縮症	1 (0.3)											
骨障害	1 (0.3)											
尾骨痛	1 (0.3)						1 (0.3)					
椎間板突出	1 (0.3)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
関節滲出液	1 (0.3)											
関節可動域低下	1 (0.3)											
脊柱後弯症	1 (0.3)	1 (0.3)										
四肢不快感	1 (0.3)											
筋炎				1 (1.1)								
変形性関節症	1 (0.3)											
骨溶解	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.3)					
骨粗鬆症	1 (0.3)						1 (0.3)					
足底筋膜炎	1 (0.3)											
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3)	1 (0.3)										
乾癬性関節症	1 (0.3)											
シェーグレン症候群	1 (0.3)											
変形性脊椎症	1 (0.3)											
滑液嚢腫				1 (1.1)			1 (0.3)					
狭窄性腱鞘炎				1 (1.1)								
弾発指	1 (0.3)											
開口障害	1 (0.3)											
腋窩腫瘤										1 (1.0)		
滑液包炎							1 (0.3)					
肋軟骨炎							1 (0.3)					
痛風性関節炎							1 (0.3)	1 (0.3)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
筋緊張										1 (1.0)		
恥骨痛							1 (0.3)					
斜頸							1 (0.3)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	180 (57.7)	27 (8.7)		52 (55.3)	7 (7.4)		189 (64.5)	35 (11.9)		71 (68.3)	13 (12.5)	
咳嗽	99 (31.7)			30 (31.9)			93 (31.7)	1 (0.3)		48 (46.2)	1 (1.0)	
呼吸困難	82 (26.3)	9 (2.9)		12 (12.8)	2 (2.1)		81 (27.6)	6 (2.0)		25 (24.0)	2 (1.9)	
発声障害	18 (5.8)			7 (7.4)			14 (4.8)			4 (3.8)	1 (1.0)	
喀血	22 (7.1)	1 (0.3)		1 (1.1)			12 (4.1)	1 (0.3)		1 (1.0)		
鼻閉	17 (5.4)			6 (6.4)			8 (2.7)			4 (3.8)		
胸水	16 (5.1)	9 (2.9)		4 (4.3)	2 (2.1)		20 (6.8)	13 (4.4)		6 (5.8)	1 (1.0)	
湿性咳嗽	16 (5.1)			4 (4.3)			13 (4.4)			4 (3.8)		
労作性呼吸困難	13 (4.2)			6 (6.4)	1 (1.1)		15 (5.1)			7 (6.7)		
肺臓炎	17 (5.4)	5 (1.6)		2 (2.1)	1 (1.1)		42 (14.3)	6 (2.0)		19 (18.3)	6 (5.8)	
鼻漏	11 (3.5)			3 (3.2)			7 (2.4)			3 (2.9)		
口腔咽頭痛	9 (2.9)			3 (3.2)			16 (5.5)			8 (7.7)		
鼻出血	5 (1.6)			5 (5.3)			34 (11.6)			22 (21.2)		
喘鳴	6 (1.9)			2 (2.1)	1 (1.1)		4 (1.4)					
低酸素症	4 (1.3)	2 (0.6)		3 (3.2)			2 (0.7)	1 (0.3)				
上気道咳症候群	4 (1.3)			3 (3.2)			4 (1.4)			1 (1.0)		
無気肺	4 (1.3)			2 (2.1)			3 (1.0)			1 (1.0)		
肺塞栓症	4 (1.3)	3 (1.0)		2 (2.1)	2 (2.1)		9 (3.1)	6 (2.0)		1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺出血	2 (0.6)			1 (1.1)			1 (0.3)					
気管支狭窄	2 (0.6)											
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.6)						2 (0.7)	1 (0.3)				
間質性肺疾患	2 (0.6)						9 (3.1)	1 (0.3)		3 (2.9)	1 (1.0)	
肺浸潤	2 (0.6)						1 (0.3)					
鼻乾燥	2 (0.6)						1 (0.3)			1 (1.0)		
胸膜痛	2 (0.6)						3 (1.0)					
副鼻腔うっ血	2 (0.6)						2 (0.7)					
副鼻腔障害	2 (0.6)						1 (0.3)					
無呼吸発作				1 (1.1)								
喘息	1 (0.3)											
気管支閉塞				1 (1.1)	1 (1.1)		2 (0.7)	1 (0.3)				
気管支分泌物貯留	1 (0.3)											
咽喉乾燥				1 (1.1)								
しゃっくり	1 (0.3)						1 (0.3)	1 (0.3)				
喉頭出血	1 (0.3)						1 (0.3)					
喉頭痛	1 (0.3)						1 (0.3)					
肺障害	1 (0.3)	1 (0.3)					2 (0.7)	1 (0.3)				
夜間呼吸困難	1 (0.3)											
器質化肺炎	1 (0.3)											
起坐呼吸				1 (1.1)			1 (0.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胸膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.3)					
気胸	1 (0.3)						1 (0.3)					
肺高血圧症				1 (1.1)			1 (0.3)					
呼吸障害				1 (1.1)								
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.3)	1 (0.3)		1 (1.0)	1 (1.0)	
気道うっ血	1 (0.3)						2 (0.7)					
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)						2 (0.7)					
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)											
くしゃみ	1 (0.3)									1 (1.0)		
上気道性喘鳴	1 (0.3)											
頻呼吸	1 (0.3)											
急性肺水腫										1 (1.0)	1 (1.0)	
急性呼吸不全										1 (1.0)	1 (1.0)	
アレルギー性胞隔炎							1 (0.3)	1 (0.3)				
誤嚥							1 (0.3)	1 (0.3)				
横隔膜痛							1 (0.3)					
低換気							1 (0.3)					
喉頭の炎症										1 (1.0)		
肺硬化							1 (0.3)					
鼻粘膜障害							1 (0.3)					
自然気胸							1 (0.3)	1 (0.3)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺うっ血							1 (0.3)					
肺梗塞							1 (0.3)	1 (0.3)				
肺水腫										1 (1.0)		
呼吸窮迫							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (1.0)	1 (1.0)	
気道の炎症							1 (0.3)					
鼻痛							1 (0.3)			1 (1.0)		
気管障害							1 (0.3)					
上気道うっ血							2 (0.7)					
上気道の炎症							1 (0.3)					
皮膚および皮下組織障害	153 (49.0)	6 (1.9)		41 (43.6)	2 (2.1)		166 (56.7)	7 (2.4)		53 (51.0)		
そう痒症	58 (18.6)			17 (18.1)			35 (11.9)			15 (14.4)		
発疹	53 (17.0)	3 (1.0)		11 (11.7)			72 (24.6)	3 (1.0)		20 (19.2)		
皮膚乾燥	34 (10.9)	1 (0.3)		7 (7.4)			33 (11.3)			11 (10.6)		
紅斑	17 (5.4)			2 (2.1)			8 (2.7)	1 (0.3)		3 (2.9)		
斑状丘疹状皮疹	17 (5.4)	2 (0.6)		2 (2.1)			16 (5.5)			4 (3.8)		
寝汗	8 (2.6)			5 (5.3)			11 (3.8)			2 (1.9)		
ざ瘡様皮膚炎	10 (3.2)			2 (2.1)			17 (5.8)			4 (3.8)		
多汗症	9 (2.9)			2 (2.1)			6 (2.0)			2 (1.9)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (2.9)			1 (1.1)			21 (7.2)			4 (3.8)		
脱毛症	3 (1.0)			6 (6.4)			4 (1.4)			3 (2.9)		
斑状皮疹	4 (1.3)			2 (2.1)	1 (1.1)		1 (0.3)			2 (1.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
そう痒性皮疹	3 (1.0)			3 (3.2)			3 (1.0)					
皮膚病変	2 (0.6)			4 (4.3)	1 (1.1)							
全身性皮疹	3 (1.0)			2 (2.1)			2 (0.7)			1 (1.0)		
皮膚潰瘍	4 (1.3)			1 (1.1)			5 (1.7)			2 (1.9)		
蕁麻疹	4 (1.3)			1 (1.1)			4 (1.4)			2 (1.9)		
皮膚炎	3 (1.0)			1 (1.1)			1 (0.3)					
全身性そう痒症	4 (1.3)						4 (1.4)			2 (1.9)		
ざ瘡	1 (0.3)			2 (2.1)			7 (2.4)					
湿疹	2 (0.6)			1 (1.1)			4 (1.4)					
多形紅斑	2 (0.6)			1 (1.1)			1 (0.3)					
苔癬様角化症	2 (0.6)			1 (1.1)								
爪破損	2 (0.6)			1 (1.1)			7 (2.4)			10 (9.6)		
小水疱性皮疹				3 (3.2)								
褥瘡性潰瘍	1 (0.3)			1 (1.1)								
水疱性皮膚炎	2 (0.6)											
接触性皮膚炎	2 (0.6)											
毛髪変色	2 (0.6)						1 (0.3)					
爪の障害	2 (0.6)						6 (2.0)			6 (5.8)		
丘疹	2 (0.6)						1 (0.3)					
乾癬	2 (0.6)						1 (0.3)					
紅斑性皮疹	2 (0.6)									1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
丘疹性皮疹	2 (0.6)						1 (0.3)			1 (1.0)		
皮膚色素過剰	1 (0.3)			1 (1.1)			2 (0.7)			1 (1.0)		
皮膚色素減少	2 (0.6)						1 (0.3)					
皮膚腫瘤	2 (0.6)						1 (0.3)					
皮膚反応	2 (0.6)											
冷汗	1 (0.3)											
乾癬様皮膚炎	1 (0.3)											
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)											
雀卵斑				1 (1.1)								
毛髪成長異常	1 (0.3)						1 (0.3)			1 (1.0)		
毛質異常	1 (0.3)											
男性型多毛症				1 (1.1)								
過角化	1 (0.3)						1 (0.3)					
嵌入爪	1 (0.3)						4 (1.4)			1 (1.0)		
扁平苔癬				1 (1.1)								
爪変色	1 (0.3)									1 (1.0)		
皮膚疼痛	1 (0.3)						1 (0.3)			1 (1.0)		
脂肪織炎	1 (0.3)											
光線過敏性反応	1 (0.3)						1 (0.3)					
痒疹	1 (0.3)						1 (0.3)					
老人性紫斑	1 (0.3)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)											
皮膚変色	1 (0.3)									1 (1.0)		
皮膚剥脱	1 (0.3)						1 (0.3)			1 (1.0)		
皮膚亀裂	1 (0.3)						2 (0.7)					
皮膚硬結	1 (0.3)											
皮膚刺激	1 (0.3)						1 (0.3)			1 (1.0)		
皮膚浮腫	1 (0.3)											
皮膚局面	1 (0.3)											
顔面腫脹	1 (0.3)						1 (0.3)			2 (1.9)		
中毒性皮疹	1 (0.3)											
血管浮腫							3 (1.0)	2 (0.7)				
水疱							1 (0.3)			1 (1.0)		
アレルギー性皮膚炎							1 (0.3)					
薬疹							1 (0.3)	1 (0.3)				
斑状出血							1 (0.3)					
毛髪障害										1 (1.0)		
爪床の炎症										1 (1.0)		
爪ジストロフィー							1 (0.3)					
爪毒性							1 (0.3)					
爪甲離床症							1 (0.3)					
爪甲脱落症										1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 17）

表2.7.4.2-12　性別を層別因子とした有害事象の発現頻度（CA209025試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
爪軟化症							1 (0.3)					
点状出血							1 (0.3)					
色素沈着障害							1 (0.3)					
酒さ							1 (0.3)					
瘢痕痛										1 (1.0)		
皮膚障害							4 (1.4)					
皮膚臭異常							1 (0.3)					
皮膚腫脹							1 (0.3)					
皮膚毒性							1 (0.3)	1 (0.3)				
臨床検査	147 (47.1)	37 (11.9)		35 (37.2)	12 (12.8)		134 (45.7)	12 (4.1)		37 (35.6)	5 (4.8)	
血中クレアチニン増加	51 (16.3)	3 (1.0)		5 (5.3)	1 (1.1)		37 (12.6)			13 (12.5)	1 (1.0)	
体重減少	36 (11.5)	2 (0.6)		9 (9.6)			45 (15.4)	2 (0.7)		13 (12.5)	1 (1.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (7.4)	7 (2.2)		8 (8.5)	4 (4.3)		19 (6.5)	2 (0.7)		6 (5.8)	1 (1.0)	
血中アルカリホスファターゼ増加	22 (7.1)	1 (0.3)		5 (5.3)			11 (3.8)	1 (0.3)		3 (2.9)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (6.7)	8 (2.6)		5 (5.3)	4 (4.3)		17 (5.8)	1 (0.3)		6 (5.8)		
体重増加	14 (4.5)	3 (1.0)		3 (3.2)			2 (0.7)					
リンパ球数減少	11 (3.5)	4 (1.3)		4 (4.3)	1 (1.1)		8 (2.7)	1 (0.3)		1 (1.0)	1 (1.0)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7 (2.2)			4 (4.3)						1 (1.0)		
血小板数減少	8 (2.6)	1 (0.3)					17 (5.8)	3 (1.0)		2 (1.9)		
血中コレステロール増加	7 (2.2)	1 (0.3)					20 (6.8)			11 (10.6)	1 (1.0)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (2.2)	3 (1.0)					1 (0.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中ビリルビン増加	5 (1.6)	1 (0.3)		1 (1.1)			2 (0.7)					
ヘモグロビン減少	3 (1.0)	1 (0.3)		3 (3.2)	2 (2.1)		5 (1.7)			1 (1.0)		
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.3)						3 (1.0)			1 (1.0)		
血圧上昇	2 (0.6)			2 (2.1)	1 (1.1)		1 (0.3)					
血中尿素増加	4 (1.3)						2 (0.7)			1 (1.0)		
リパーゼ増加	4 (1.3)	3 (1.0)								1 (1.0)		
白血球数減少	2 (0.6)			2 (2.1)			9 (3.1)			4 (3.8)	1 (1.0)	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (1.0)											
アミラーゼ増加	2 (0.6)	2 (0.6)		1 (1.1)	1 (1.1)							
血中カルシウム増加	2 (0.6)			1 (1.1)	1 (1.1)							
血中ブドウ糖増加	3 (1.0)	2 (0.6)					2 (0.7)			1 (1.0)		
血中トリグリセリド増加	3 (1.0)						9 (3.1)	4 (1.4)		5 (4.8)	1 (1.0)	
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.6)	1 (0.3)		1 (1.1)			1 (0.3)			1 (1.0)		
国際標準比増加	3 (1.0)											
好中球数減少	2 (0.6)			1 (1.1)			3 (1.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	
血中カリウム増加	2 (0.6)											
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)			1 (1.1)			2 (0.7)					
血中尿酸増加	2 (0.6)											
尿中血陽性	2 (0.6)						1 (0.3)					
酸素飽和度低下	2 (0.6)											
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)			1 (1.1)	1 (1.1)		1 (0.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
白血球数増加	1 (0.3)			1 (1.1)								
血中アルブミン減少				1 (1.1)								
血中コレステロール減少	1 (0.3)											
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1 (1.1)	1 (1.1)		1 (0.3)			1 (1.0)		
血液培養陽性	1 (0.3)	1 (0.3)										
体温上昇	1 (0.3)						1 (0.3)					
呼吸音異常				1 (1.1)			1 (0.3)					
心雑音	1 (0.3)						2 (0.7)					
心電図T波振幅増加	1 (0.3)											
肝酵素上昇	1 (0.3)											
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.3)											
肝機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)										
好中球数増加	1 (0.3)											
血小板数増加	1 (0.3)						1 (0.3)					
総蛋白減少	1 (0.3)											
総蛋白増加	1 (0.3)											
ブドウ球菌検査	1 (0.3)											
遊離サイロキシン増加				1 (1.1)								
トリヨードチロニン減少	1 (0.3)											
トロポニン増加	1 (0.3)	1 (0.3)										
尿量減少	1 (0.3)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿量増加				1 (1.1)								
血中クロール減少							1 (0.3)					
血中フィブリノゲン増加							1 (0.3)					
血中マグネシウム減少										1 (1.0)		
血中カリウム減少										1 (1.0)		
胸部Ｘ線異常							1 (0.3)					
コンピュータ断層撮影異常							2 (0.7)					
心電図ＳＴ部分上昇							1 (0.3)					
糸球体濾過率減少							1 (0.3)					
尿中ブドウ糖陽性							1 (0.3)					
グリコヘモグロビン増加										1 (1.0)		
ヘモグロビン増加										1 (1.0)		
高比重リポ蛋白減少										1 (1.0)		
打聴診音減弱										1 (1.0)		
脂質増加							1 (0.3)					
低比重リポ蛋白増加							1 (0.3)			1 (1.0)		
血小板クリット増加							1 (0.3)					
ブドウ球菌検査陽性							1 (0.3)					
サイロキシン増加										1 (1.0)		
トリヨードチロニン増加										1 (1.0)		
超低比重リポ蛋白増加										1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ビタミンD減少										1 (1.0)		
代謝および栄養障害	137 (43.9)	38 (12.2)		35 (37.2)	10 (10.6)		176 (60.1)	52 (17.7)		63 (60.6)	20 (19.2)	
食欲減退	71 (22.8)	2 (0.6)		22 (23.4)	3 (3.2)		86 (29.4)	6 (2.0)		35 (33.7)		
高血糖	29 (9.3)	12 (3.8)		5 (5.3)	2 (2.1)		46 (15.7)	19 (6.5)		16 (15.4)	6 (5.8)	
高カルシウム血症	25 (8.0)	10 (3.2)		4 (4.3)	2 (2.1)		7 (2.4)	1 (0.3)		5 (4.8)	1 (1.0)	
高カリウム血症	18 (5.8)	4 (1.3)		6 (6.4)			12 (4.1)	3 (1.0)		3 (2.9)		
低ナトリウム血症	17 (5.4)	8 (2.6)		5 (5.3)	2 (2.1)		14 (4.8)	9 (3.1)		4 (3.8)	3 (2.9)	
高トリグリセリド血症	18 (5.8)	3 (1.0)		3 (3.2)			52 (17.7)	15 (5.1)		23 (22.1)	9 (8.7)	
低アルブミン血症	16 (5.1)	2 (0.6)		1 (1.1)			8 (2.7)			3 (2.9)	1 (1.0)	
脱水	12 (3.8)	5 (1.6)		3 (3.2)			6 (2.0)	2 (0.7)		3 (2.9)	1 (1.0)	
高尿酸血症	10 (3.2)	2 (0.6)		1 (1.1)			2 (0.7)			1 (1.0)	1 (1.0)	
低カリウム血症	6 (1.9)	1 (0.3)		4 (4.3)	1 (1.1)		6 (2.0)	1 (0.3)		3 (2.9)		
低カルシウム血症	5 (1.6)			1 (1.1)			4 (1.4)	1 (0.3)		2 (1.9)		
痛風	4 (1.3)						2 (0.7)					
高ナトリウム血症	3 (1.0)	1 (0.3)		1 (1.1)			2 (0.7)					
低リン酸血症	4 (1.3)						5 (1.7)	2 (0.7)		1 (1.0)		
低血糖症	3 (1.0)	1 (0.3)										
低マグネシウム血症	2 (0.6)			1 (1.1)			5 (1.7)			3 (2.9)		
脂質異常症	2 (0.6)						1 (0.3)			1 (1.0)		
耐糖能障害	2 (0.6)	1 (0.3)					1 (0.3)					
高コレステロール血症	2 (0.6)						28 (9.6)			9 (8.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
糖尿病	1 (0.3)						6 (2.0)	2 (0.7)		1 (1.0)		
糖尿病性ケトアシドーシス				1 (1.1)	1 (1.1)							
体液貯留	1 (0.3)											
高アルブミン血症	1 (0.3)											
高脂血症	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.3)			1 (1.0)		
高リン酸塩血症	1 (0.3)											
過小食				1 (1.1)								
食欲亢進	1 (0.3)											
代謝性アシドーシス				1 (1.1)	1 (1.1)							
肥満	1 (0.3)											
１型糖尿病	1 (0.3)											
食欲障害							1 (0.3)					
悪液質							2 (0.7)	2 (0.7)				
コントロール不良の糖尿病							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (1.0)	1 (1.0)	
電解質失調							1 (0.3)	1 (0.3)				
ヘモクロマトーシス							1 (0.3)					
鉄欠乏							3 (1.0)			1 (1.0)		
多飲症										1 (1.0)		
２型糖尿病							2 (0.7)					
感染症および寄生虫症	129 (41.3)	29 (9.3)	1 (0.3)	38 (40.4)	8 (8.5)		142 (48.5)	32 (10.9)	1 (0.3)	45 (43.3)	8 (7.7)	
鼻咽頭炎	27 (8.7)			10 (10.6)			15 (5.1)			3 (2.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
上気道感染	20 (6.4)			10 (10.6)			12 (4.1)			10 (9.6)		
尿路感染	14 (4.5)	3 (1.0)		7 (7.4)	1 (1.1)		13 (4.4)	4 (1.4)		8 (7.7)	1 (1.0)	
肺炎	11 (3.5)	5 (1.6)	1 (0.3)	4 (4.3)	3 (3.2)		22 (7.5)	13 (4.4)	1 (0.3)	6 (5.8)	2 (1.9)	
鼻炎	9 (2.9)			3 (3.2)			2 (0.7)			1 (1.0)		
気管支炎	8 (2.6)			2 (2.1)			5 (1.7)			3 (2.9)		
インフルエンザ	7 (2.2)	1 (0.3)		2 (2.1)			8 (2.7)			2 (1.9)		
結膜炎	5 (1.6)			3 (3.2)			2 (0.7)			1 (1.0)		
帯状疱疹	4 (1.3)	1 (0.3)		3 (3.2)			3 (1.0)	1 (0.3)		2 (1.9)		
副鼻腔炎	4 (1.3)			2 (2.1)			13 (4.4)			5 (4.8)		
皮膚感染	5 (1.6)	1 (0.3)		1 (1.1)			3 (1.0)			1 (1.0)		
膀胱炎	4 (1.3)	1 (0.3)		1 (1.1)			2 (0.7)			3 (2.9)		
歯肉炎	5 (1.6)						3 (1.0)			1 (1.0)		
口腔カンジダ症	2 (0.6)			3 (3.2)			4 (1.4)			1 (1.0)		
敗血症	2 (0.6)	2 (0.6)		3 (3.2)	3 (3.2)		3 (1.0)	3 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)	
歯感染	3 (1.0)			2 (2.1)			4 (1.4)	2 (0.7)				
肺感染	2 (0.6)	2 (0.6)		2 (2.1)	1 (1.1)		4 (1.4)	2 (0.7)		1 (1.0)	1 (1.0)	
咽頭炎	1 (0.3)			3 (3.2)			3 (1.0)			2 (1.9)		
気道感染	3 (1.0)			1 (1.1)			4 (1.4)			2 (1.9)		
憩室炎	3 (1.0)						1 (0.3)					
毛包炎	3 (1.0)						7 (2.4)			1 (1.0)		
胃腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)		1 (1.1)			2 (0.7)			1 (1.0)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
足部白癬	3 (1.0)						1 (0.3)					
カンジダ感染	1 (0.3)			1 (1.1)			2 (0.7)			1 (1.0)		
蜂巣炎	2 (0.6)	2 (0.6)					5 (1.7)			2 (1.9)	1 (1.0)	
耳感染	2 (0.6)						1 (0.3)			1 (1.0)		
眼瞼感染	2 (0.6)											
せつ	2 (0.6)											
ヘルペスウイルス感染	2 (0.6)											
感染性皮膚嚢腫	2 (0.6)											
下気道感染	1 (0.3)			1 (1.1)			3 (1.0)	1 (0.3)		1 (1.0)		
口腔ヘルペス	2 (0.6)						3 (1.0)	1 (0.3)		3 (2.9)		
爪囲炎	2 (0.6)						8 (2.7)			1 (1.0)		
歯周炎	2 (0.6)						2 (0.7)					
膿疱性皮疹	2 (0.6)						2 (0.7)					
脊髄感染	2 (0.6)	2 (0.6)										
ウイルス性上気道感染	2 (0.6)											
膿瘍				1 (1.1)								
虫垂炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
細菌感染	1 (0.3)											
体部白癬	1 (0.3)									1 (1.0)		
脳膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)										
細気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気管支肺炎				1 (1.1)			1 (0.3)	1 (0.3)				
熱傷部感染	1 (0.3)											
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)											
クロストリジウム・ディフィシレ感染				1 (1.1)								
丹毒	1 (0.3)						2 (0.7)			2 (1.9)		
熱性感染症	1 (0.3)	1 (0.3)										
ノミ寄生	1 (0.3)											
真菌感染	1 (0.3)						1 (0.3)					
皮膚真菌感染	1 (0.3)											
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.3)					
陰部ヘルペス	1 (0.3)											
鼠径部膿瘍				1 (1.1)								
鼠径部感染	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.3)	1 (0.3)				
単純ヘルペス	1 (0.3)											
感染	1 (0.3)	1 (0.3)					4 (1.4)	2 (0.7)		1 (1.0)	1 (1.0)	
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.3)	1 (0.3)										
喉頭炎				1 (1.1)			1 (0.3)			2 (1.9)		
口腔真菌感染	1 (0.3)											
骨髄炎	1 (0.3)											
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
膿尿				1 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
軟部組織感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.3)	1 (0.3)										
頭部白癬	1 (0.3)											
真菌性舌感染	1 (0.3)											
歯膿瘍	1 (0.3)						5 (1.7)			1 (1.0)		
尿路性敗血症				1 (1.1)	1 (1.1)							
膣感染				1 (1.1)								
ウイルス性下痢	1 (0.3)											
ウイルス感染	1 (0.3)						2 (0.7)			1 (1.0)		
口腔膿瘍							1 (0.3)					
急性副鼻腔炎										1 (1.0)		
肛門膿瘍							1 (0.3)	1 (0.3)				
アスペルギルス感染							1 (0.3)					
感染性胆嚢炎							1 (0.3)	1 (0.3)				
細菌性膀胱炎										1 (1.0)		
眼感染							1 (0.3)					
真菌性性器感染										1 (1.0)		
ヘリコバクター感染							1 (0.3)					
肝感染										1 (1.0)	1 (1.0)	
麦粒腫							2 (0.7)			1 (1.0)		
咬傷感染							1 (0.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
限局性感染							4 (1.4)					
爪床感染							1 (0.3)					
爪感染							2 (0.7)					
鼻ヘルペス							1 (0.3)					
鼻前庭炎							1 (0.3)					
爪真菌症							1 (0.3)					
外耳炎							1 (0.3)					
中耳炎							1 (0.3)					
腹膜炎							1 (0.3)					
細菌性腹膜炎										1 (1.0)		
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎							1 (0.3)					
細菌性肺炎							1 (0.3)					
マイコプラズマ性肺炎							1 (0.3)					
腎盂腎炎							1 (0.3)					
脾感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
膿性痰							1 (0.3)					
ブドウ球菌感染							1 (0.3)					
外陰部腟カンジダ症										1 (1.0)		
創傷感染										1 (1.0)		
神経系障害	119 (38.1)	16 (5.1)	1 (0.3)	28 (29.8)	4 (4.3)		91 (31.1)	5 (1.7)	1 (0.3)	49 (47.1)	1 (1.0)	1 (1.0)
頭痛	46 (14.7)			11 (11.7)	1 (1.1)		40 (13.7)			15 (14.4)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
浮動性めまい	26 (8.3)			9 (9.6)			21 (7.2)			10 (9.6)		
錯感覚	15 (4.8)			4 (4.3)	1 (1.1)		5 (1.7)	1 (0.3)		2 (1.9)		
味覚異常	9 (2.9)			5 (5.3)			35 (11.9)			18 (17.3)		
末梢性ニューロパチー	9 (2.9)			3 (3.2)			3 (1.0)			1 (1.0)		
感覚鈍麻	9 (2.9)			2 (2.1)			5 (1.7)			3 (2.9)		
脊髄圧迫	7 (2.2)	7 (2.2)		2 (2.1)	2 (2.1)		2 (0.7)	2 (0.7)				
傾眠	8 (2.6)						3 (1.0)			1 (1.0)		
坐骨神経痛	5 (1.6)						1 (0.3)			3 (2.9)		
健忘	3 (1.0)			1 (1.1)			1 (0.3)					
神経痛	3 (1.0)	1 (0.3)		1 (1.1)			3 (1.0)			3 (2.9)		
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.3)	1 (0.3)					1 (0.3)			1 (1.0)		
灼熱感	1 (0.3)			2 (2.1)								
注意力障害	3 (1.0)	1 (0.3)										
ジスキネジア	3 (1.0)											
頭蓋内出血	2 (0.6)			1 (1.1)								
知覚過敏	2 (0.6)			1 (1.1)								
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (0.6)			1 (1.1)						2 (1.9)		
平衡障害	2 (0.6)									1 (1.0)		
脳出血	2 (0.6)		1 (0.3)									
脳虚血	1 (0.3)			1 (1.1)	1 (1.1)							
記憶障害	2 (0.6)						1 (0.3)			1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
会話障害	1 (0.3)			1 (1.1)	1 (1.1)							
失神	2 (0.6)	2 (0.6)										
振戦	1 (0.3)			1 (1.1)			1 (0.3)			4 (3.8)		
アカシジア	1 (0.3)											
運動失調	1 (0.3)						1 (0.3)					
手根管症候群	1 (0.3)									1 (1.0)		
中枢神経系出血	1 (0.3)	1 (0.3)										
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)					2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.0)		1 (1.0)
認知障害	1 (0.3)						1 (0.3)			1 (1.0)		
協調運動異常	1 (0.3)	1 (0.3)										
硬膜動静脈瘻	1 (0.3)											
異常感覚	1 (0.3)						4 (1.4)			1 (1.0)		
顔面神経障害	1 (0.3)	1 (0.3)										
頭部不快感	1 (0.3)											
筋緊張低下	1 (0.3)											
脳室内出血	1 (0.3)											
嗜眠	1 (0.3)											
意識消失	1 (0.3)						1 (0.3)					
前兆を伴う片頭痛	1 (0.3)											
単麻痺	1 (0.3)											
嗅覚錯誤	1 (0.3)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
多発ニューロパチー				1 (1.1)								
ヘルペス後神経痛	1 (0.3)											
失神寸前の状態	1 (0.3)	1 (0.3)										
精神運動亢進				1 (1.1)								
神経根炎	1 (0.3)											
下肢静止不能症候群	1 (0.3)									1 (1.0)		
逆行性健忘	1 (0.3)											
痙攣発作	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.3)			1 (1.0)		
感覚障害	1 (0.3)											
血管原性脳浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)										
第６脳神経麻痺	1 (0.3)											
味覚消失							2 (0.7)			1 (1.0)		
意識変容状態										1 (1.0)		
失語症							2 (0.7)					
失声症										1 (1.0)		
脳浮腫							1 (0.3)	1 (0.3)				
中枢神経系病変										1 (1.0)		
大脳静脈血栓症							1 (0.3)					
意識レベルの低下							1 (0.3)					
よだれ							1 (0.3)					
顔面不全麻痺							1 (0.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
筋緊張亢進							1 (0.3)					
味覚減退							1 (0.3)					
片頭痛										1 (1.0)		
運動機能障害							1 (0.3)					
ミオクローヌス							1 (0.3)					
神経圧迫										1 (1.0)		
対麻痺							1 (0.3)					
腓骨神経麻痺							1 (0.3)					
感覚消失							1 (0.3)					
視床出血										1 (1.0)		
第７脳神経麻痺										1 (1.0)		
声帯麻痺										1 (1.0)		
血液およびリンパ系障害	69 (22.1)	16 (5.1)		21 (22.3)	8 (8.5)		110 (37.5)	38 (13.0)		44 (42.3)	20 (19.2)	
貧血	59 (18.9)	16 (5.1)		19 (20.2)	8 (8.5)		99 (33.8)	34 (11.6)		40 (38.5)	18 (17.3)	
リンパ球減少症	4 (1.3)						1 (0.3)	1 (0.3)				
血小板減少症	4 (1.3)						9 (3.1)	3 (1.0)		2 (1.9)	1 (1.0)	
リンパ節症	2 (0.6)			1 (1.1)								
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)			1 (1.1)			1 (0.3)					
リンパ節痛	2 (0.6)						1 (0.3)					
小球性貧血	1 (0.3)			1 (1.1)								
好中球減少症	2 (0.6)						2 (0.7)			3 (2.9)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
好酸球増加症	1 (0.3)											
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)											
白血球増加症				1 (1.1)			1 (0.3)	1 (0.3)				
白血球減少症	1 (0.3)									4 (3.8)		
骨髄障害										1 (1.0)		
出血性素因										1 (1.0)		
正色素性正球性貧血							1 (0.3)					
赤血球増加症							1 (0.3)					
血管障害	61 (19.6)	8 (2.6)		18 (19.1)	5 (5.3)		45 (15.4)	9 (3.1)		12 (11.5)	5 (4.8)	
高血圧	27 (8.7)	7 (2.2)		8 (8.5)	2 (2.1)		22 (7.5)	7 (2.4)		6 (5.8)	5 (4.8)	
低血圧	19 (6.1)			3 (3.2)	1 (1.1)		5 (1.7)	1 (0.3)		1 (1.0)		
ほてり	3 (1.0)			4 (4.3)			1 (0.3)			1 (1.0)		
潮紅	4 (1.3)			2 (2.1)			2 (0.7)					
深部静脈血栓症	3 (1.0)	1 (0.3)					1 (0.3)			1 (1.0)		
血腫	2 (0.6)			1 (1.1)			2 (0.7)					
リンパ浮腫	2 (0.6)						4 (1.4)			2 (1.9)		
大静脈血栓症	1 (0.3)			1 (1.1)								
動脈硬化症	1 (0.3)											
動静脈瘻				1 (1.1)								
高血圧クリーゼ				1 (1.1)	1 (1.1)							
末梢性虚血	1 (0.3)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
静脈穿刺不良				1 (1.1)								
鎖骨下静脈血栓症				1 (1.1)								
表在性血栓性静脈炎				1 (1.1)								
大静脈塞栓症	1 (0.3)											
静脈血栓症				1 (1.1)	1 (1.1)							
動脈狭窄							1 (0.3)					
循環虚脱							1 (0.3)	1 (0.3)				
塞栓症							2 (0.7)					
充血							1 (0.3)					
高血圧緊急症							1 (0.3)					
起立性低血圧							1 (0.3)					
蒼白							2 (0.7)					
静脈炎							2 (0.7)					
血栓症										1 (1.0)		
精神障害	58 (18.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	20 (21.3)	1 (1.1)		48 (16.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	20 (19.2)	1 (1.0)	
不眠症	22 (7.1)			6 (6.4)			20 (6.8)			6 (5.8)		
不安	19 (6.1)			8 (8.5)			16 (5.5)			4 (3.8)		
うつ病	11 (3.5)			6 (6.4)			7 (2.4)			5 (4.8)		
錯乱状態	6 (1.9)			1 (1.1)			6 (2.0)			1 (1.0)		
激越	6 (1.9)	1 (0.3)					1 (0.3)					
譫妄	4 (1.3)						4 (1.4)			1 (1.0)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
易刺激性	2 (0.6)			2 (2.1)						1 (1.0)		
精神状態変化	2 (0.6)			2 (2.1)	1 (1.1)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (1.0)		
幻覚	1 (0.3)	1 (0.3)		2 (2.1)			1 (0.3)			1 (1.0)		
リビドー減退	3 (1.0)											
感情障害	2 (0.6)									2 (1.9)		
失見当識	2 (0.6)						1 (0.3)					
落ち着きのなさ	2 (0.6)											
自殺既遂	1 (0.3)		1 (0.3)				1 (0.3)		1 (0.3)			
睡眠異常	1 (0.3)											
多幸気分				1 (1.1)								
幻視				1 (1.1)								
精神障害	1 (0.3)											
気分変化	1 (0.3)						2 (0.7)			2 (1.9)		
気分動揺				1 (1.1)								
神経過敏				1 (1.1)								
人格変化	1 (0.3)											
感情不安定										1 (1.0)		
攻撃性							1 (0.3)					
歯ぎしり							1 (0.3)					
抑うつ気分							1 (0.3)					
心因性疼痛障害							1 (0.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腎および尿路障害	65 (20.8)	15 (4.8)		10 (10.6)	1 (1.1)		58 (19.8)	16 (5.5)	1 (0.3)	15 (14.4)	1 (1.0)	
頻尿	12 (3.8)			3 (3.2)			10 (3.4)			3 (2.9)		
急性腎不全	10 (3.2)	6 (1.9)		1 (1.1)	1 (1.1)		6 (2.0)	4 (1.4)	1 (0.3)			
蛋白尿	6 (1.9)	1 (0.3)					11 (3.8)	2 (0.7)		2 (1.9)	1 (1.0)	
腎不全	6 (1.9)	3 (1.0)					1 (0.3)					
尿閉	6 (1.9)						6 (2.0)	1 (0.3)				
排尿困難	3 (1.0)			2 (2.1)			3 (1.0)	1 (0.3)		3 (2.9)		
血尿	4 (1.3)	1 (0.3)		1 (1.1)			9 (3.1)	1 (0.3)		2 (1.9)		
夜間頻尿	4 (1.3)			1 (1.1)			6 (2.0)					
腎機能障害	4 (1.3)	1 (0.3)					3 (1.0)	1 (0.3)				
腎損傷	3 (1.0)						1 (0.3)					
尿失禁	3 (1.0)						3 (1.0)	1 (0.3)				
慢性腎臓病	2 (0.6)						1 (0.3)	1 (0.3)				
失禁	1 (0.3)			1 (1.1)			1 (0.3)	1 (0.3)				
閉塞性尿路疾患	1 (0.3)			1 (1.1)								
尿細管間質性腎炎	2 (0.6)	1 (0.3)										
排尿躊躇	2 (0.6)						1 (0.3)					
尿流量減少	1 (0.3)			1 (1.1)								
膀胱痛				1 (1.1)								
膀胱痙縮	1 (0.3)											
着色尿	1 (0.3)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿意切迫	1 (0.3)						2 (0.7)			1 (1.0)		
腎結石症	1 (0.3)	1 (0.3)					4 (1.4)	3 (1.0)				
中毒性ネフロパシー	1 (0.3)											
多尿	1 (0.3)									2 (1.9)		
腎腫瘤	1 (0.3)	1 (0.3)										
腎臓痛	1 (0.3)									1 (1.0)		
有痛性排尿困難	1 (0.3)											
切迫性尿失禁	1 (0.3)											
尿路閉塞	1 (0.3)											
非感染性膀胱炎							2 (0.7)			1 (1.0)		
糖尿							1 (0.3)			1 (1.0)		
緊張性膀胱										1 (1.0)		
腎仙痛							1 (0.3)	1 (0.3)				
腎尿細管壊死							1 (0.3)	1 (0.3)				
尿路痛							2 (0.7)					
傷害、中毒および処置合併症	51 (16.3)	6 (1.9)		14 (14.9)	5 (5.3)		34 (11.6)	6 (2.0)		9 (8.7)	1 (1.0)	
注入に伴う反応	10 (3.2)			3 (3.2)								
転倒	6 (1.9)	1 (0.3)					3 (1.0)			1 (1.0)		
裂傷	5 (1.6)			1 (1.1)								
処置による疼痛	2 (0.6)	1 (0.3)		3 (3.2)			3 (1.0)					
挫傷	3 (1.0)			1 (1.1)			4 (1.4)			2 (1.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯牙破折	3 (1.0)						1 (0.3)	1 (0.3)				
鎖骨骨折	1 (0.3)			1 (1.1)								
上顎炎	2 (0.6)											
上腕骨骨折	1 (0.3)			1 (1.1)	1 (1.1)							
関節損傷	1 (0.3)			1 (1.1)			1 (0.3)					
放射線皮膚損傷	2 (0.6)											
皮膚擦過傷	2 (0.6)											
創合併症	1 (0.3)			1 (1.1)	1 (1.1)							
術後貧血	1 (0.3)											
吻合部出血	1 (0.3)											
足関節部骨折	1 (0.3)											
節足動物咬傷	1 (0.3)						1 (0.3)			3 (2.9)		
造影剤反応	1 (0.3)						1 (0.3)					
薬剤誤投与				1 (1.1)	1 (1.1)							
耳擦過傷	1 (0.3)											
気管内挿管合併症	1 (0.3)											
擦過傷	1 (0.3)											
骨折	1 (0.3)	1 (0.3)										
胃腸吻合合併症	1 (0.3)											
切開部位痛	1 (0.3)						1 (0.3)					
関節脱臼	1 (0.3)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
靱帯捻挫	1 (0.3)						1 (0.3)					
眼窩周囲血腫	1 (0.3)											
処置後合併症				1 (1.1)	1 (1.1)							
処置後出血				1 (1.1)	1 (1.1)							
処置による悪心	1 (0.3)											
肋骨骨折	1 (0.3)						3 (1.0)					
皮膚創傷	1 (0.3)											
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.3)					
脊椎骨折	1 (0.3)	1 (0.3)								1 (1.0)	1 (1.0)	
サンバーン	1 (0.3)											
熱傷	1 (0.3)											
各種物質毒性	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.3)					
創傷	1 (0.3)						5 (1.7)			1 (1.0)		
事故							1 (0.3)					
節足動物刺傷							1 (0.3)					
頚椎骨折							1 (0.3)	1 (0.3)				
大腿骨骨折							2 (0.7)	1 (0.3)				
仙骨骨折							1 (0.3)	1 (0.3)				
手骨折										1 (1.0)		
瘢痕ヘルニア							2 (0.7)	1 (0.3)				
四肢損傷							1 (0.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
下肢骨折							1 (0.3)	1 (0.3)				
過量投与										1 (1.0)		
放射線損傷							1 (0.3)					
交通事故							1 (0.3)					
外傷性潰瘍							2 (0.7)					
上肢骨折							1 (0.3)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	44 (14.1)	23 (7.4)	7 (2.2)	19 (20.2)	12 (12.8)	1 (1.1)	30 (10.2)	11 (3.8)	14 (4.8)	10 (9.6)	2 (1.9)	6 (5.8)
悪性新生物進行	18 (5.8)	10 (3.2)	7 (2.2)	4 (4.3)	2 (2.1)	1 (1.1)	17 (5.8)	3 (1.0)	14 (4.8)	7 (6.7)	1 (1.0)	6 (5.8)
腫瘍疼痛	5 (1.6)	1 (0.3)		6 (6.4)	2 (2.1)		2 (0.7)	2 (0.7)		2 (1.9)	1 (1.0)	
中枢神経系転移	5 (1.6)	4 (1.3)		1 (1.1)	1 (1.1)							
癌疼痛	2 (0.6)	2 (0.6)		2 (2.1)	2 (2.1)		2 (0.7)					
遠隔転移を伴う腎細胞癌	3 (1.0)	3 (1.0)		1 (1.1)	1 (1.1)		1 (0.3)	1 (0.3)				
基底細胞癌	2 (0.6)			1 (1.1)			1 (0.3)					
転移部痛	2 (0.6)			1 (1.1)	1 (1.1)					1 (1.0)		
膵転移	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (1.1)	1 (1.1)							
扁平上皮癌	1 (0.3)			1 (1.1)								
良性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)										
頭蓋内腫瘍出血				1 (1.1)	1 (1.1)							
口唇扁平上皮癌				1 (1.1)								
脂肪腫	1 (0.3)											
肺腺癌				1 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
悪性黒色腫	1 (0.3)	1 (0.3)										
表皮内悪性黒色腫	1 (0.3)											
メラノサイト性母斑	1 (0.3)						1 (0.3)					
副腎転移	1 (0.3)	1 (0.3)										
骨転移				1 (1.1)	1 (1.1)		1 (0.3)	1 (0.3)				
肺転移	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.3)					
新生物	1 (0.3)											
悪性新生物				1 (1.1)	1 (1.1)							
新生物腫脹	1 (0.3)											
脂漏性角化症				1 (1.1)								
十二指腸新生物							1 (0.3)	1 (0.3)				
癌性リンパ管症							1 (0.3)	1 (0.3)				
脊椎転移							1 (0.3)	1 (0.3)				
遠隔転移を伴う新生物							2 (0.7)	1 (0.3)				
食道腺癌							1 (0.3)	1 (0.3)				
眼障害	44 (14.1)	1 (0.3)		13 (13.8)	1 (1.1)		27 (9.2)			13 (12.5)		
眼乾燥	7 (2.2)			3 (3.2)			6 (2.0)					
流涙増加	7 (2.2)			2 (2.1)			5 (1.7)			1 (1.0)		
霧視	8 (2.6)						2 (0.7)			1 (1.0)		
視力障害	6 (1.9)						5 (1.7)			3 (2.9)		
複視	3 (1.0)			1 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
白内障	3 (1.0)	1 (0.3)					1 (0.3)					
眼の障害	2 (0.6)			1 (1.1)								
結膜出血	2 (0.6)						1 (0.3)					
眼痛	1 (0.3)			1 (1.1)								
眼そう痒症	1 (0.3)			1 (1.1)						2 (1.9)		
眼瞼浮腫				2 (2.1)			2 (0.7)			1 (1.0)		
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)			1 (1.1)			2 (0.7)			2 (1.9)		
視力低下	1 (0.3)			1 (1.1)	1 (1.1)		1 (0.3)			1 (1.0)		
硝子体剥離	2 (0.6)											
眼瞼炎	1 (0.3)											
失明	1 (0.3)									1 (1.0)		
霰粒腫	1 (0.3)											
結膜充血	1 (0.3)											
角膜障害	1 (0.3)											
眼出血	1 (0.3)											
眼刺激	1 (0.3)									1 (1.0)		
眼球浮腫	1 (0.3)											
眼瞼下垂	1 (0.3)											
緑内障	1 (0.3)											
虹彩毛様体炎	1 (0.3)											
角膜炎				1 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
涙器障害	1 (0.3)											
眼充血	1 (0.3)						1 (0.3)					
眼傍結合織炎	1 (0.3)											
羞明	1 (0.3)											
瞼裂斑	1 (0.3)											
翼状片	1 (0.3)											
硝子体浮遊物				1 (1.1)						1 (1.0)		
硝子体出血	1 (0.3)											
眼球乾燥症	1 (0.3)											
眼瞼紅斑							1 (0.3)					
眼脂										1 (1.0)		
眼部腫脹							3 (1.0)					
眼瞼刺激							1 (0.3)					
眼窩浮腫										1 (1.0)		
眼窩脂肪ヘルニア							1 (0.3)					
網膜血管障害							1 (0.3)					
心臓障害	35 (11.2)	14 (4.5)	2 (0.6)	7 (7.4)			23 (7.8)	8 (2.7)	1 (0.3)	8 (7.7)	7 (6.7)	
狭心症	6 (1.9)	2 (0.6)		1 (1.1)						1 (1.0)	1 (1.0)	
動悸	4 (1.3)			3 (3.2)			4 (1.4)			1 (1.0)		
心房細動	6 (1.9)	2 (0.6)					4 (1.4)	2 (0.7)		3 (2.9)	3 (2.9)	
心筋梗塞	6 (1.9)	5 (1.6)	1 (0.3)				1 (0.3)	1 (0.3)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
頻脈	4 (1.3)	1 (0.3)		2 (2.1)			4 (1.4)			1 (1.0)		
徐脈	4 (1.3)			1 (1.1)								
心不全	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)				3 (1.0)	2 (0.7)				
洞性徐脈	3 (1.0)											
急性冠動脈症候群	2 (0.6)	2 (0.6)										
心房粗動	2 (0.6)									1 (1.0)	1 (1.0)	
急性心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)										
房室ブロック	1 (0.3)	1 (0.3)										
心停止	1 (0.3)	1 (0.3)								1 (1.0)	1 (1.0)	
うっ血性心不全	1 (0.3)						3 (1.0)	2 (0.7)				
心粗動	1 (0.3)						1 (0.3)					
心臓内血栓	1 (0.3)											
左室機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)								1 (1.0)	1 (1.0)	
頻脈性不整脈	1 (0.3)									1 (1.0)		
第一度房室ブロック							1 (0.3)					
慢性心不全										1 (1.0)	1 (1.0)	
心肺停止							1 (0.3)		1 (0.3)			
心嚢液貯留							4 (1.4)	1 (0.3)				
洞性頻脈							1 (0.3)					
上室性頻脈										1 (1.0)	1 (1.0)	
心室性期外収縮							1 (0.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
内分泌障害	32 (10.3)	3 (1.0)		8 (8.5)	1 (1.1)		6 (2.0)	1 (0.3)		3 (2.9)		
甲状腺機能低下症	25 (8.0)	1 (0.3)		3 (3.2)			5 (1.7)			1 (1.0)		
甲状腺機能亢進症	7 (2.2)			2 (2.1)						1 (1.0)		
副腎機能不全	5 (1.6)	2 (0.6)		2 (2.1)	1 (1.1)		1 (0.3)	1 (0.3)				
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (1.1)								
クッシング症候群	1 (0.3)											
性腺機能低下	1 (0.3)											
下垂体過形成	1 (0.3)											
甲状腺炎				1 (1.1)								
慢性甲状腺炎	1 (0.3)											
副甲状腺機能亢進症										1 (1.0)		
生殖系および乳房障害	18 (5.8)	2 (0.6)		6 (6.4)			7 (2.4)			6 (5.8)		
勃起不全	3 (1.0)						2 (0.7)					
骨盤痛	3 (1.0)	2 (0.6)					1 (0.3)					
良性前立腺肥大症	2 (0.6)											
乳頭痛	2 (0.6)											
陰部そう痒症	1 (0.3)			1 (1.1)								
亀頭包皮炎	1 (0.3)											
乳房不快感	1 (0.3)											
乳房うっ滞				1 (1.1)								
乳房痛	1 (0.3)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
乳房圧痛				1 (1.1)								
性器不快感	1 (0.3)											
性器発疹	1 (0.3)											
女性化乳房	1 (0.3)						2 (0.7)					
月経過多				1 (1.1)								
乳頭障害	1 (0.3)											
性器浮腫	1 (0.3)											
卵巣嚢胞				1 (1.1)								
陰茎痛	1 (0.3)											
前立腺障害	1 (0.3)											
前立腺腫大	1 (0.3)											
陰嚢痛	1 (0.3)											
精巣浮腫	1 (0.3)											
腟出血				1 (1.1)						1 (1.0)		
不規則月経										1 (1.0)		
陰茎浮腫							1 (0.3)					
会陰痛										1 (1.0)		
精巣腫脹							1 (0.3)					
腟分泌物										1 (1.0)		
外陰嚢胞										1 (1.0)		
外陰腟不快感										1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
外陰腟乾燥										1 (1.0)		
耳および迷路障害	15 (4.8)			4 (4.3)			11 (3.8)			5 (4.8)		
耳鳴	6 (1.9)			2 (2.1)			1 (0.3)			1 (1.0)		
回転性めまい	3 (1.0)			2 (2.1)			9 (3.1)					
耳そう痒症	2 (0.6)											
耳痛	1 (0.3)						1 (0.3)			4 (3.8)		
中耳の炎症	1 (0.3)											
乗物酔い	1 (0.3)											
鼓膜穿孔	1 (0.3)											
耳不快感							1 (0.3)			1 (1.0)		
聴力低下							1 (0.3)					
免疫系障害	17 (5.4)	1 (0.3)		2 (2.1)			4 (1.4)			1 (1.0)		
過敏症	10 (3.2)			2 (2.1)			4 (1.4)					
季節性アレルギー	6 (1.9)											
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	1 (0.3)										
食物アレルギー	1 (0.3)											
薬物過敏症										1 (1.0)		
肝胆道系障害	7 (2.2)	3 (1.0)		4 (4.3)	2 (2.1)		7 (2.4)	2 (0.7)		5 (4.8)	2 (1.9)	
胆嚢炎	2 (0.6)						2 (0.7)	1 (0.3)				
肝機能異常	1 (0.3)			1 (1.1)						1 (1.0)		
脂肪肝	2 (0.6)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
自己免疫性肝炎				1 (1.1)	1 (1.1)							
胆汁うっ滞	1 (0.3)	1 (0.3)										
肝膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)										
肝細胞損傷	1 (0.3)	1 (0.3)										
高ビリルビン血症				1 (1.1)								
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.3)	1 (0.3)										
門脈圧亢進症				1 (1.1)	1 (1.1)							
胆管閉塞							1 (0.3)	1 (0.3)				
胆石症							1 (0.3)					
薬物性肝障害										1 (1.0)	1 (1.0)	
胆嚢痛										2 (1.9)	1 (1.0)	
肝腫大							1 (0.3)					
黄疸										1 (1.0)		
肝障害							2 (0.7)					
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (1.0)						1 (0.3)					
包茎	2 (0.6)											
表皮母斑	1 (0.3)											
陰嚢水瘤							1 (0.3)					
不明										1 (1.0)		
不明										1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.50 を改変］

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	26	26	26	11	11	11	21	21	21	5	5	5
全体	25 (96.2)	14 (53.8)	1 (3.8)	11 (100.0)	7 (63.6)	0 (0.0)	21 (100.0)	14 (66.7)	0 (0.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	0 (0.0)
臨床検査	18 (69.2)	10 (38.5)		7 (63.6)	2 (18.2)		20 (95.2)	1 (4.8)		5 (100.0)	1 (20.0)	
リンパ球数減少	4 (15.4)	3 (11.5)		3 (27.3)			2 (9.5)			1 (20.0)	1 (20.0)	
血中クレアチニン増加	5 (19.2)						3 (14.3)			1 (20.0)		
血小板数減少	5 (19.2)	1 (3.8)					12 (57.1)	1 (4.8)		2 (40.0)		
体重減少	3 (11.5)			2 (18.2)			3 (14.3)			1 (20.0)		
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (11.5)	1 (3.8)		1 (9.1)			2 (9.5)			1 (20.0)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.7)	1 (3.8)		1 (9.1)			4 (19.0)					
白血球数減少	1 (3.8)			2 (18.2)			3 (14.3)			1 (20.0)	1 (20.0)	
アミラーゼ増加	1 (3.8)	1 (3.8)		1 (9.1)	1 (9.1)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)			1 (9.1)			6 (28.6)					
血圧上昇	1 (3.8)			1 (9.1)			1 (4.8)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (7.7)	1 (3.8)					1 (4.8)					
リパーゼ増加	2 (7.7)	2 (7.7)								1 (20.0)		
好中球数減少	1 (3.8)			1 (9.1)			1 (4.8)			1 (20.0)	1 (20.0)	
体重増加	2 (7.7)	1 (3.8)										
血中ビリルビン増加	1 (3.8)											
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1 (9.1)	1 (9.1)		1 (4.8)			1 (20.0)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.8)											
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (3.8)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中トリグリセリド増加	1 (3.8)											
肝酵素上昇	1 (3.8)											
白血球数増加				1 (9.1)								
血中コレステロール増加							4 (19.0)			3 (60.0)		
血中フィブリノゲン増加							1 (4.8)					
Ｃ－反応性蛋白増加										1 (20.0)		
胸部Ｘ線異常							1 (4.8)					
尿中ブドウ糖陽性							1 (4.8)					
グリコヘモグロビン増加										1 (20.0)		
脂質増加							1 (4.8)					
血小板数増加							1 (4.8)					
血小板クリット増加							1 (4.8)					
感染症および寄生虫症	17 (65.4)			5 (45.5)	1 (9.1)		15 (71.4)			5 (100.0)	2 (40.0)	
鼻咽頭炎	9 (34.6)			3 (27.3)			8 (38.1)					
上気道感染	2 (7.7)			1 (9.1)			1 (4.8)			1 (20.0)		
尿路感染	3 (11.5)											
帯状疱疹	2 (7.7)									1 (20.0)		
歯周炎	2 (7.7)						1 (4.8)					
肺炎				2 (18.2)	1 (9.1)					1 (20.0)	1 (20.0)	
足部白癬	2 (7.7)											
気管支肺炎				1 (9.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
結膜炎	1 (3.8)						1 (4.8)					
膀胱炎				1 (9.1)								
毛包炎	1 (3.8)						2 (9.5)					
胃腸炎				1 (9.1)								
肺感染				1 (9.1)								
骨髄炎	1 (3.8)											
爪囲炎	1 (3.8)									1 (20.0)		
気道感染	1 (3.8)											
副鼻腔炎				1 (9.1)			2 (9.5)					
蜂巣炎										1 (20.0)	1 (20.0)	
細菌性膀胱炎										1 (20.0)		
歯肉炎							1 (4.8)			1 (20.0)		
麦粒腫							1 (4.8)					
口腔カンジダ症							1 (4.8)			1 (20.0)		
口腔ヘルペス										1 (20.0)		
細菌性肺炎							1 (4.8)					
マイコプラズマ性肺炎							1 (4.8)					
敗血症										1 (20.0)	1 (20.0)	
皮膚感染							1 (4.8)					
胃腸障害	13 (50.0)	1 (3.8)		8 (72.7)			18 (85.7)	2 (9.5)		4 (80.0)		
下痢	4 (15.4)	1 (3.8)		4 (36.4)			6 (28.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
悪心	3 (11.5)			4 (36.4)			8 (38.1)					
嘔吐	5 (19.2)			1 (9.1)			1 (4.8)					
口内炎	3 (11.5)			2 (18.2)			16 (76.2)	2 (9.5)		4 (80.0)		
齲歯	2 (7.7)			1 (9.1)						1 (20.0)		
腹部膨満	1 (3.8)			1 (9.1)								
便秘	2 (7.7)						4 (19.0)			1 (20.0)		
大腸炎	1 (3.8)											
消化不良	1 (3.8)											
腸炎				1 (9.1)								
変色便	1 (3.8)											
軟便	1 (3.8)											
歯肉痛	1 (3.8)											
痔核	1 (3.8)						1 (4.8)					
口腔知覚不全	1 (3.8)											
口の錯感覚	1 (3.8)											
腹痛							1 (4.8)			1 (20.0)		
肛門の炎症							1 (4.8)					
腹水										1 (20.0)		
口唇炎							1 (4.8)					
十二指腸潰瘍							1 (4.8)					
胃炎							2 (9.5)			1 (20.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
痔出血							1 (4.8)					
歯周病										1 (20.0)		
口腔垂炎							1 (4.8)					
代謝および栄養障害	15 (57.7)	2 (7.7)		5 (45.5)	2 (18.2)		15 (71.4)	8 (38.1)		4 (80.0)	1 (20.0)	
食欲減退	4 (15.4)			3 (27.3)	2 (18.2)		3 (14.3)			2 (40.0)		
高尿酸血症	5 (19.2)	1 (3.8)		1 (9.1)			1 (4.8)					
高血糖	5 (19.2)						6 (28.6)	3 (14.3)		1 (20.0)		
高カリウム血症	1 (3.8)			2 (18.2)			2 (9.5)	1 (4.8)				
高トリグリセリド血症	3 (11.5)	1 (3.8)					7 (33.3)	3 (14.3)		2 (40.0)		
低アルブミン血症	3 (11.5)									2 (40.0)	1 (20.0)	
脂質異常症	2 (7.7)						1 (4.8)					
低リン酸血症	2 (7.7)						1 (4.8)	1 (4.8)				
脱水	1 (3.8)						1 (4.8)					
耐糖能障害	1 (3.8)						1 (4.8)					
高カルシウム血症	1 (3.8)											
低血糖症	1 (3.8)	1 (3.8)										
糖尿病							1 (4.8)	1 (4.8)				
高コレステロール血症							1 (4.8)					
低ナトリウム血症							1 (4.8)	1 (4.8)				
皮膚および皮下組織障害	17 (65.4)			2 (18.2)			18 (85.7)	1 (4.8)		3 (60.0)		
発疹	8 (30.8)			2 (18.2)			7 (33.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
そう痒症	5 (19.2)			1 (9.1)			5 (23.8)			2 (40.0)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (11.5)			1 (9.1)			6 (28.6)					
水疱性皮膚炎	2 (7.7)											
皮膚乾燥	2 (7.7)						5 (23.8)			1 (20.0)		
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.8)									1 (20.0)		
皮脂欠乏性湿疹	1 (3.8)											
多形紅斑	1 (3.8)						1 (4.8)					
爪破損				1 (9.1)			2 (9.5)			2 (40.0)		
斑状丘疹状皮疹	1 (3.8)											
脂漏性皮膚炎	1 (3.8)											
皮膚剥脱	1 (3.8)											
皮膚硬結	1 (3.8)											
中毒性皮疹	1 (3.8)											
蕁麻疹	1 (3.8)						1 (4.8)					
脱毛症							1 (4.8)					
薬疹							1 (4.8)	1 (4.8)				
爪甲脱落症										1 (20.0)		
爪軟化症							1 (4.8)					
丘疹							1 (4.8)					
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (46.2)			5 (45.5)			14 (66.7)	1 (4.8)		4 (80.0)		
倦怠感	6 (23.1)			2 (18.2)			1 (4.8)			3 (60.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発熱	5 (19.2)			3 (27.3)			7 (33.3)			2 (40.0)		
疲労	6 (23.1)			1 (9.1)			5 (23.8)	1 (4.8)		1 (20.0)		
末梢性浮腫	2 (7.7)						7 (33.3)			2 (40.0)		
悪寒				1 (9.1)			1 (4.8)					
冷感	1 (3.8)											
注入部位血管外漏出	1 (3.8)											
注射部位反応	1 (3.8)											
疼痛				1 (9.1)								
胸部不快感										1 (20.0)		
顔面浮腫							1 (4.8)					
限局性浮腫							1 (4.8)					
粘膜の炎症							1 (4.8)					
筋骨格系および結合組織障害	10 (38.5)			4 (36.4)			7 (33.3)			1 (20.0)		
筋肉痛	4 (15.4)			2 (18.2)						1 (20.0)		
背部痛	2 (7.7)			1 (9.1)			5 (23.8)					
関節痛	2 (7.7)											
関節周囲炎	2 (7.7)											
関節炎	1 (3.8)											
骨痛	1 (3.8)											
側腹部痛	1 (3.8)											
鼡径部痛	1 (3.8)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
椎間板突出	1 (3.8)											
四肢不快感	1 (3.8)											
筋痙縮				1 (9.1)								
筋骨格系胸痛	1 (3.8)											
筋骨格不快感	1 (3.8)											
筋骨格痛	1 (3.8)											
頚部腫瘤				1 (9.1)								
変形性関節症	1 (3.8)											
変形性脊椎症	1 (3.8)											
頚部痛							1 (4.8)					
顎骨壊死							1 (4.8)					
四肢痛							1 (4.8)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (34.6)			4 (36.4)			15 (71.4)	1 (4.8)		3 (60.0)	1 (20.0)	
咳嗽	4 (15.4)			2 (18.2)			2 (9.5)					
発声障害	2 (7.7)			1 (9.1)			4 (19.0)					
呼吸困難	3 (11.5)						2 (9.5)			1 (20.0)		
無気肺				2 (18.2)			1 (4.8)					
間質性肺疾患	2 (7.7)						6 (28.6)	1 (4.8)		1 (20.0)	1 (20.0)	
器質化肺炎	1 (3.8)											
胸水	1 (3.8)									1 (20.0)		
湿性咳嗽				1 (9.1)			2 (9.5)			1 (20.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺出血				1 (9.1)								
鼻出血							3 (14.3)			1 (20.0)		
喀血							1 (4.8)					
喉頭痛							1 (4.8)					
口腔咽頭痛							1 (4.8)					
肺臓炎							3 (14.3)			2 (40.0)		
上気道の炎症							1 (4.8)					
上気道咳症候群							1 (4.8)					
傷害、中毒および処置合併症	7 (26.9)			3 (27.3)			1 (4.8)			1 (20.0)		
転倒	3 (11.5)						1 (4.8)					
注入に伴う反応	1 (3.8)			1 (9.1)								
吻合部出血	1 (3.8)											
挫傷				1 (9.1)								
気管内挿管合併症	1 (3.8)											
擦過傷	1 (3.8)											
胃腸吻合合併症	1 (3.8)											
処置による疼痛				1 (9.1)								
創合併症	1 (3.8)											
過量投与										1 (20.0)		
神経系障害	7 (26.9)			3 (27.3)			8 (38.1)			2 (40.0)		
浮動性めまい	4 (15.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
頭痛	2 (7.7)			1 (9.1)			5 (23.8)			1 (20.0)		
味覚異常	1 (3.8)			1 (9.1)			3 (14.3)			1 (20.0)		
頭蓋内出血	1 (3.8)			1 (9.1)								
感覚鈍麻	1 (3.8)			1 (9.1)			1 (4.8)					
知覚過敏	1 (3.8)											
意識消失	1 (3.8)											
第６脳神経麻痺	1 (3.8)											
大脳静脈血栓症							1 (4.8)					
末梢性感覚ニューロパチー							1 (4.8)					
視床出血										1 (20.0)		
血液およびリンパ系障害	4 (15.4)	1 (3.8)		5 (45.5)	2 (18.2)		10 (47.6)			4 (80.0)	2 (40.0)	
貧血	3 (11.5)	1 (3.8)		5 (45.5)	2 (18.2)		10 (47.6)			4 (80.0)	2 (40.0)	
鉄欠乏性貧血	1 (3.8)											
好中球減少症							1 (4.8)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (11.5)	3 (11.5)		4 (36.4)	3 (27.3)		3 (14.3)	3 (14.3)		1 (20.0)		
癌疼痛	1 (3.8)	1 (3.8)		2 (18.2)	2 (18.2)		1 (4.8)					
中枢神経系転移	1 (3.8)	1 (3.8)		1 (9.1)	1 (9.1)							
肺腺癌				1 (9.1)								
悪性新生物進行	1 (3.8)	1 (3.8)					1 (4.8)	1 (4.8)				
腫瘍疼痛				1 (9.1)			1 (4.8)	1 (4.8)				
遠隔転移を伴う新生物							1 (4.8)	1 (4.8)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
転移部痛										1 (20.0)		
血管障害	6 (23.1)	1 (3.8)		1 (9.1)			7 (33.3)	2 (9.5)		1 (20.0)	1 (20.0)	
高血圧	4 (15.4)	1 (3.8)		1 (9.1)			6 (28.6)	2 (9.5)		1 (20.0)	1 (20.0)	
潮紅	1 (3.8)											
低血圧	1 (3.8)											
ほてり							1 (4.8)					
高血圧緊急症							1 (4.8)					
リンパ浮腫							1 (4.8)					
眼障害	2 (7.7)	1 (3.8)		3 (27.3)			2 (9.5)			1 (20.0)		
白内障	1 (3.8)	1 (3.8)										
結膜出血	1 (3.8)						1 (4.8)					
複視				1 (9.1)								
眼乾燥				1 (9.1)								
眼痛				1 (9.1)								
角膜炎				1 (9.1)								
眼脂										1 (20.0)		
眼そう痒症										1 (20.0)		
眼瞼浮腫										1 (20.0)		
眼窩脂肪ヘルニア							1 (4.8)					
眼窩周囲浮腫							1 (4.8)					
網膜血管障害							1 (4.8)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
腎および尿路障害	5 (19.2)	1 (3.8)					7 (33.3)	3 (14.3)		2 (40.0)	1 (20.0)	
蛋白尿	2 (7.7)	1 (3.8)					5 (23.8)	2 (9.5)		2 (40.0)	1 (20.0)	
腎機能障害	2 (7.7)						2 (9.5)	1 (4.8)				
血尿	1 (3.8)									1 (20.0)		
夜間頻尿	1 (3.8)											
心臓障害	3 (11.5)	1 (3.8)	1 (3.8)				1 (4.8)					
狭心症	1 (3.8)											
心房細動	1 (3.8)											
心不全	1 (3.8)		1 (3.8)									
心臓内血栓	1 (3.8)											
心筋梗塞	1 (3.8)	1 (3.8)										
洞性徐脈	1 (3.8)											
頻脈性不整脈	1 (3.8)											
動悸							1 (4.8)					
耳および迷路障害	1 (3.8)			2 (18.2)								
耳鳴	1 (3.8)			1 (9.1)								
回転性めまい				1 (9.1)								
肝胆道系障害	2 (7.7)			1 (9.1)			2 (9.5)			2 (40.0)	1 (20.0)	
肝機能異常	1 (3.8)			1 (9.1)						1 (20.0)		
胆嚢炎	1 (3.8)											
薬物性肝障害										1 (20.0)	1 (20.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
肝障害							2 (9.5)					
精神障害	2 (7.7)			1 (9.1)			4 (19.0)			1 (20.0)		
譫妄	2 (7.7)											
不眠症	1 (3.8)			1 (9.1)			4 (19.0)			1 (20.0)		
幻覚				1 (9.1)								
内分泌障害	2 (7.7)						1 (4.8)					
甲状腺機能亢進症	1 (3.8)											
甲状腺機能低下症	1 (3.8)						1 (4.8)					
慢性甲状腺炎	1 (3.8)											
生殖系および乳房障害	2 (7.7)						1 (4.8)					
良性前立腺肥大症	1 (3.8)											
乳頭痛	1 (3.8)											
女性化乳房							1 (4.8)					
免疫系障害	1 (3.8)											
過敏症	1 (3.8)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-12］